

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP 2004/012151

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

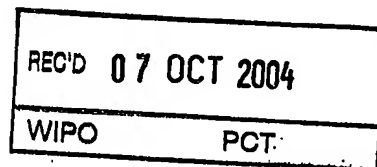
18.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 8月18日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-207698
[ST. 10/C]: [JP 2003-207698]



出 願 人
Applicant(s):

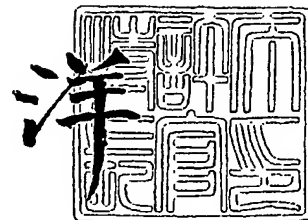
独立行政法人理化学研究所
田中 敏博
大西 洋三
尾崎 浩一
飯田 有俊
堀 正二

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月24日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3085688

【書類名】 特許願

【整理番号】 A31543A

【提出日】 平成15年 8月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都目黒区三田 1-5-6-801

 【氏名】 田中 敏博

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都目黒区八雲 3-29-13-2号

 【氏名】 大西 洋三

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都渋谷区恵比寿 3-36-13-307

 【氏名】 尾崎 浩一

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区田尻町 2-1

 【氏名】 飯田 有俊

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区あざみ野 1-17-33

 【氏名】 中村 祐輔

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院病態情報内
科学

 【氏名】 堀 正二

【特許出願人】

 【識別番号】 000006792

 【氏名又は名称】 理化学研究所

【特許出願人】

 【住所又は居所】 東京都目黒区三田 1-5-6-801

 【氏名又は名称】 田中 敏博

【特許出願人】

【住所又は居所】 東京都目黒区八雲 3-29-13-2号

【氏名又は名称】 大西 洋三

【特許出願人】

【住所又は居所】 東京都渋谷区恵比寿 3-36-13-307

【氏名又は名称】 尾崎 浩一

【特許出願人】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区田尻町 2 1

【氏名又は名称】 飯田 有俊

【特許出願人】

【住所又は居所】 大阪府吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院病態情報内
科学

【氏名又は名称】 堀 正二

【代理人】

【識別番号】 110000109

【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 170347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205404

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 galectin-2遺伝子内一塩基多型を用いた炎症性疾患の判定方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 galectin-2遺伝子に存在する少なくとも一種の遺伝子多型を検出することを含む、炎症性疾患の判定方法。

【請求項 2】 galectin-2遺伝子に存在する少なくとも一種の一塩基多型を検出することを含む、炎症性疾患の判定方法。

【請求項 3】 配列番号 1 に示すgalectin-2遺伝子のイントロン 1 の塩基配列において 3 2 6 2 番目の塩基における C/T の多型を検出することを含む、炎症性疾患の判定方法。

【請求項 4】 炎症性疾患が心筋梗塞である、請求項 1 から 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 5】 配列番号 1 に示すgalectin-2遺伝子のイントロン 1 の塩基配列において 3 2 6 2 番目の塩基を含む連続する少なくとも 10 塩基の配列、又はその相補配列にハイブリダイズすることができ、請求項 1 から 4 の何れかに記載の方法においてプローブとして用いるオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】 配列番号 1 に示すgalectin-2遺伝子のイントロン 1 の塩基配列において 3 2 6 2 番目の塩基を含む連続する少なくとも 10 塩基の配列、及び／又はその相補配列を増幅することができ、請求項 1 から 4 の何れかに記載の方法においてプライマーとして用いるオリゴヌクレオチド。

【請求項 7】 プライマーがフォワードプライマー及び／又はリバースプライマーである請求項 6 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】 請求項 5 から 7 のいずれかに記載のオリゴヌクレチドの 1 種以上を含む、炎症性疾患診断用キット。

【請求項 9】 炎症性疾患が心筋梗塞である請求項 8 に記載のキット。

【請求項 10】 配列番号 1 に示すgalectin-2遺伝子のイントロン 1 の塩基配列において 3 2 6 2 番目の塩基における C/T の多型を検出することを含む、galectin-2 の発現状態の分析方法。

【請求項 11】 候補物質の存在下で細胞内のgalectin-2遺伝子又はgalect

in-1遺伝子の発現量を分析し、その発現量を変化させる物質を選択する工程を含む、炎症性疾患の治療薬のスクリーニング方法。

【請求項12】 候補物質の存在下で細胞内のgalectin-2遺伝子又はgalectin-1遺伝子の発現量を分析し、その発現量を増大させる物質を選択する工程を含む、炎症性疾患の治療薬のスクリーニング方法。

【請求項13】 候補物質の存在下でリンホトキシン- α (LTA) とgalectin-2遺伝子産物又はgalectin-1遺伝子産物との結合を測定し、該結合を阻害する物質を選択する工程を含む、炎症性疾患の治療薬のスクリーニング方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、galectin-2（ガレクチン-2）遺伝子に存在する遺伝子多型を検出することを含む炎症性疾患の診断方法、該方法に使用されるオリゴヌクレオチド、該オリゴヌクレオチドを含む炎症性疾患診断用キット、並びにそれらの利用に関する。

【0002】

【従来の技術】

ライフスタイルの変化及び新しい薬理学的アプローチにも関わらず、心筋梗塞を含む冠状動脈疾患は多くの国々において主要な死亡原因となっている（Breslow, J.L., Nature Med.3, 600-601, 1997; Braunwald, E., N.Engl.J.Med., 337, 1360-1369, 1997）。従って、それらの発症における遺伝的及び環境的因子を同定することが強く望まれている。

【0003】

共通の遺伝的変異は、糖尿病や高血圧症などの生活習慣病に罹患する危険性と顕著に関連していることが知られている（Risch, N., et al., Science, 273, 1516-1517, 1996; Collins, F.S., et al., Science, 278, 1580-1581, 1997; Lander, E.S., et al., Science, 274, 536-539, 1996）。多遺伝子性疾患の感受性遺伝子を同定するには、「連鎖」を利用する方法と、「関連」を利用する方法がある。連鎖解析では、疾患感受性遺伝子の座位と遺伝マーカー（主としてマイクロサテライト）の座位が

連鎖しているかを検出する、すなわち遺伝子座位間の関係を調べるのに対して、関連解析では特定の遺伝マーカー（主として一塩基多型：SNP）のどの型（アレル：対立遺伝子）が疾患と関連しているかを検出する、つまり対立遺伝子間の関係を調べる。従って、共通の変異をマーカーとして用いる関連解析は疾患関連遺伝子の局在に対する連鎖解析のよりもずっと強力といえる。一塩基多型（SNPs）は、疾患易罹患性や薬剤反応性に関連する遺伝子を探索する際の有用な多型マーカーとなる。SNPsは、遺伝子産物の質や量に直接影響を与えたり、ある疾患や薬剤による重篤な副作用に対する危険性を増やすことがある。よって、多くのSNPsを探索することにより、疾患関連遺伝子の同定や薬剤による副作用を避ける診断方法の確立に寄与できることを期待される。

【0004】

遺伝子変異と心筋梗塞との関係については、これまでヒトプロスタサイクリン合成酵素遺伝子の多型を分析して心筋梗塞の遺伝的要因を判定する方法（特開 2002-136291号公報）などがある。しかしながら、心筋梗塞と関連のある遺伝子変異の解明は未だ十分なものではない。

【0005】

一方、現在までの所、哺乳類には10種類のガレクチンが知られている。そのうちのgalectin-2はgalectin-1に対して43%と高い相同性を示す。galectin-2はgalectin-1と同様、14kDaのサブユニット2つからなる非共有結合性の二量体を形成し、還元剤非存在下では自己凝集し、活性を失う。また、galectin-2はgalectin-1と比較して組織分布は狭い。galectin-1の場合、筋肉等の間充組織をはじめ様々な細胞系列に豊富に存在するが、galectin-2は正常成人組織の中では下部小腸を主とした上皮細胞に多く認められる。galectin-2の詳細な機能についてはまだ解明されていない（Trends in Glycoscience and Glycotechnology Vol. 9, No. 45, (1997) pp. 87-93）。

【0006】

【特許文献1】

特開 2002-136291号公報

【非特許文献1】

Breslow, J.L., Nature Med.3, 600-601, 1997

【非特許文献 2】

Braunwald, E., N.Engl.J.Med., 337, 1360-1369, 1997

【非特許文献 3】

Risch, N., et al., Science, 273, 1516-1517, 1996

【非特許文献 4】

Collins, F.S., et al., Science, 278, 1580-1581, 1997

【非特許文献 5】

Lander, E.S., et al., Science, 274, 536-539, 1996

【非特許文献 6】

Trends in Glycoscience and Glycotechnology Vol.9, No.45, (1997) pp.87-93

【0 0 0 7】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、心筋梗塞等の炎症性疾患の発症進展に関与する新規な一塩基多型（SNP）を同定することを解決すべき課題とした。さらに本発明は、同定した SNP を利用して、心筋梗塞等の炎症性疾患の診断法、又は炎症性疾患の治療薬の開発法を提供することを解決すべき課題とした。

【0 0 0 8】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、galectin-1および galectin-2 遺伝子産物が心筋梗塞感受性遺伝子産物 lymphotoxin-alpha（LTA）に結合すること、並びに galectin-2 遺伝子内の新規一塩基多型（SNP）が心筋梗塞の発症進展に関連していることを同定することにより本発明を完成するに至った。

【0 0 0 9】

即ち、本発明によれば、galectin-2 遺伝子に存在する少なくとも一種の遺伝子多型を検出することを含む、炎症性疾患の判定方法が提供される。

好ましくは、galectin-2 遺伝子に存在する少なくとも一種の一塩基多型を検出することを含む、炎症性疾患の判定方法が提供される。

さらに好ましくは、配列番号 1 に示す galectin-2 遺伝子のイントロン 1 の塩基配列において 3 2 6 2 番目の塩基における C/T の多型を検出することを含む、炎症性疾患の判定方法が提供される。

好ましくは、炎症性疾患は心筋梗塞である。

【0010】

本発明の別の側面によれば、配列番号 1 に示す galectin-2 遺伝子のイントロン 1 の塩基配列において 3 2 6 2 番目の塩基を含む連続する少なくとも 10 塩基の配列、又はその相補配列にハイブリダイズすることができ、請求項 1 から 4 の何れかに記載の方法においてプローブとして用いるオリゴヌクレオチドが提供される。

【0011】

本発明のさらに別の側面によれば、配列番号 1 に示す galectin-2 遺伝子のイントロン 1 の塩基配列において 3 2 6 2 番目の塩基を含む連続する少なくとも 10 塩基の配列、及び／又はその相補配列を増幅することができ、請求項 1 から 4 の何れかに記載の方法においてプライマーとして用いるオリゴヌクレオチドが提供される。

好ましくは、プライマーはフォワードプライマー及び／又はリバースプライマーである。

【0012】

本発明のさらに別の側面によれば、上記のいずれかに記載のオリゴヌクレチドの 1 種以上を含む、炎症性疾患診断用キットが提供される。好ましくは、炎症性疾患は心筋梗塞である。

本発明のさらに別の側面によれば、配列番号 1 に示す galectin-2 遺伝子のイントロン 1 の塩基配列において 3 2 6 2 番目の塩基における C/T の多型を検出することを含む、galectin-2 の発現状態の分析方法が提供される。

【0013】

本発明のさらに別の側面によれば、候補物質の存在下で細胞内の galectin-2 遺伝子又は galectin-1 遺伝子の発現量を分析し、その発現量を変化させる物質を選択する工程を含む、炎症性疾患の治療薬のスクリーニング方法が提供される。好

ましくは、候補物質の存在下で細胞内のgalectin-2遺伝子又はgalectin-1遺伝子の発現量を分析し、その発現量を増大させる物質を選択する工程を含む、炎症性疾患の治療薬のスクリーニング方法が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、候補物質の存在下でリンホトキシン- α (LTA) とgalectin-2遺伝子産物又はgalectin-1遺伝子産物との結合を測定し、該結合を阻害する物質を選択する工程を含む、炎症性疾患の治療薬のスクリーニング方法が提供される。

【0014】

本発明のさらに別の側面によれば、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列において3262番目の塩基におけるC/Tの多型を含むgalectin-2遺伝子断片を細胞に導入し、該細胞を培養し、該遺伝子の発現を分析することを含む、galectin-2の転写活性の測定方法が提供される。

【0015】

本発明のさらに別の側面によれば、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列において3262番目の塩基におけるC/Tの多型を含むgalectin-2遺伝子断片を細胞に導入し、galectin-2の転写活性を阻害又は促進する候補物質の存在下で該細胞を培養し、該遺伝子の発現を分析することを含む、galectin-2の転写活性を阻害又は促進する物質のスクリーニング方法が提供される。

【0016】

本発明のさらに別の側面によれば、上記のスクリーニング方法により得られるgalectin-2の転写活性を阻害又は促進する物質が提供される。

本発明の方法で好ましくは、好ましくは、前記galectin-2遺伝子断片の下流にリポーター遺伝子を結合させた転写ユニットを細胞に導入し、該細胞を培養し、リポーター活性を測定することによって該遺伝子の発現を分析する。さらに好ましくは、前記リポーター遺伝子はルシフェラーゼ遺伝子である。

【0017】

本発明のさらに別の側面によれば、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列において3262番目の塩基におけるC/Tの多型を含むga

lectin-2遺伝子断片とgalectin-2の転写制御因子の存在が予想される試料とを接触させ、上記断片と転写制御因子との結合を検出することを含む、galectin-2の転写制御因子のスクリーニング方法が提供される。好ましくは、検出はゲルシフトアッセイにより行われる。

【0018】

【発明の実施の形態】

本発明では、galectin-1およびgalectin-2遺伝子産物が心筋梗塞等の炎症性疾患感受性遺伝子産物として知られているlymphotoxin-alpha (LTA) (Ozaki K et al. Nature Genetics 32, 650-654, 2002) 産物と結合することを同定した。さらに、galectin-2遺伝子内の新規一塩基多型 (SNP) を同定し、それぞれ約2000人の心筋梗塞患者群とコントロール群についてPCR-DNAシーケンス法によりタイピングし、相関解析 (カイ二乗検定など) を行った結果、この新規SNPの頻度が統計学的に有意に心筋梗塞患者で少ないことを見出した。さらにルシフェラーゼアッセイ法を用いた実験により、この新規SNPが実際に生物学的機能を有し、このgalectin-2遺伝子産物量の変化が心筋梗塞に限らず様々な炎症性疾患を引き起こすことを明らかにした。

【0019】

上記の通り、本発明では、LTAタンパク質に結合する新たな分子としてgalectin-1およびgalectin-2タンパク質を同定した。さらにgalectin-2遺伝子内の新規SNPが生物学的な機能を有し、心筋梗塞等の疾患に関連することを同定した。従って、本発明により同定されたgalectin-2遺伝子の新規SNPを利用することにより、心筋梗塞等の炎症性疾患の新たな診断、予防法、治療薬の開発が可能になる。以下、本発明の実施の形態についてさらに具体的に説明する。

【0020】

[1] 炎症性疾患の判定方法

本発明の方法は、炎症性疾患と関連性を示すgalectin-2遺伝子に存在する遺伝子多型、特には一塩基多型 (SNPs) を検出することによって、炎症性疾患の発症の有無、あるいは炎症性疾患の発症の可能性を判定する方法である。

【0021】

本発明において「galectin-2遺伝子に存在する少なくとも一種の遺伝子多型（一塩基多型など）を検出する」とは、（i）当該遺伝子多型（遺伝子側多型と称する）を直接検出すること、及び（ii）前記遺伝子の相補配列側に存在する遺伝子多型（相補側多型と称する）を検出し、その検出結果から遺伝子側多型を推定することの双方を指すものとする。ただし、遺伝子側の塩基と相補配列側の塩基とが完全に相補的な関係にあるとは限らないという理由から、遺伝子側多型を直接検出することがより好ましい。

【0022】

galectin-2遺伝子に存在する遺伝子多型の好ましい具体例としては、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列において3262番目の塩基におけるC/Tの多型を挙げることができる。

本明細書において、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列において3262番目の塩基は、配列番号2に示すgalectin-2遺伝子のゲノム配列の3449番目の塩基に相当する。

【0023】

例えば、後記表1に示すように、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列の3262番目の塩基がCである場合（galectin-2 イントロン1 3262C）は、炎症性疾患が発症している、あるいは発症の可能性が高いと判定できる。

【0024】

これに対し、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列の3262番目の塩基がTである場合（galectin-2 イントロン1 3262T）は、炎症性疾患が発症していない、あるいは発症の可能性が低いと判定できる。

【0025】

本明細書において、疾患の「判定」とは疾患発症の有無の判断、疾患発症の可能性の判断（罹患危険性の予想）、疾患の遺伝的要因の解明などをいう。

また、疾患の「判定」は、上記の一塩基多型の検出法による結果と、所望により他の多型分析（VNTRやRFLP）及び／又は他の検査結果と合わせて行うこともできる。

【0026】

また、本明細書において、「炎症性疾患」とは、炎症性病態との相関が知られている細胞接着因子やサイトカインの誘導が認められる疾患であれば特に限定はされないが、例えば慢性関節リウマチ、全身性エリマトーデス、炎症性腸炎、種々のアレルギー反応、細菌性ショック、心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患などが挙げられ、特には心筋梗塞が挙げられる。

【0027】

(検出対象)

遺伝子多型の検出の対象は、ゲノムDNAが好ましいが、場合によっては（つまり多型部位及びその隣接領域の配列がゲノムと同一または完全相補的になっている場合）cDNA、又はmRNAを使用することもできる。また、上記対象を採取する試料としては、任意の生物学的試料、例えば血液、骨髓液、精液、腹腔液、尿等の体液；肝臓等の組織細胞；毛髪等の体毛等が挙げられる。ゲノムDNA等は、これらの試料より常法に従い抽出、精製し、調製することができる。

【0028】

(増幅)

遺伝子多型を検出するにあたっては、まず遺伝子多型を含む部分を増幅する。増幅は、例えばPCR法によって行われるが、他の公知の増幅方法、例えばNASBA法、LCR法、SDA法、LAMP法等で行ってもよい。

【0029】

プライマーの選択は、例えば、配列番号1（又は配列番号3）に示される配列における、前記の一塩基多型部位を含む連続する少なくとも10塩基以上、好ましくは10～100塩基、より好ましくは10～50塩基の配列、及び／又はその相補配列を増幅するように行う。

プライマーは、前記の一塩基多型部位を含む所定塩基数の配列を増幅するためのプライマーとして機能し得る限り、その配列において1又はそれ以上の置換、欠失、付加を含んでもよい。

【0030】

増幅のために用いるプライマーは、試料が一の対立遺伝子型の場合にのみ増幅

されるようにフォワードプライマー又はリバースプライマーの一方が一塩基多型部位にハイブリダイズするように選択してもよい。プライマーは必要に応じて蛍光物質や放射性物質等により標識することができる。

【0031】

(遺伝子多型の検出)

遺伝子多型の検出は、一対立遺伝子型に特異的なプローブとのハイブリダイゼーションにより行うことができる。プローブは、必要に応じて、蛍光物質や放射性物質等の適当な手段により標識してもよい。プローブは、前記の一塩基多型部位を含み、被検試料とハイブリダイズし、採用する検出条件下に検出可能な程度の特異性を与えるものである限り何等限定はない。プローブとしては、例えば配列番号1（又は配列番号3）に示す配列における前記の一塩基多型部位を含む連続する少なくとも10塩基以上、好ましくは10～100塩基の配列、より好ましくは10～50塩基の配列、又はそれらの相補配列にハイブリダイズすることのできるオリゴヌクレオチドを用いることができる。また、一塩基多型部位がプローブのほぼ中心部に存在するようにオリゴヌクレオチドを選択するのが好ましい。該オリゴヌクレオチドは、プローブとして機能し得る限り、即ち、目的の対立遺伝子型の配列とハイブリダイズするが、他の対立遺伝子型の配列とはハイブリダイズしない条件下でハイブリダイズする限り、その配列において1又はそれ以上の置換、欠失、付加を含んでいてもよい。また、プローブには、RCA（rolling circle amplification）法による増幅に用いられる一本鎖プローブ（パドロックプローブ）のように、ゲノムDNAとアニールし、環状になることによって上記のプローブの条件を満たすプローブが含まれる。

【0032】

本発明に用いるハイブリダイゼーション条件は、対立遺伝子型を区別するのに十分な条件である。例えば、試料が一対立遺伝子型の場合にはハイブリダイズするが、他の対立遺伝子型の場合にはハイブリダイズしないような条件、例えばストリンジェントな条件である。ここで、「ストリンジェントな条件」としては、例えば、例えば、モレキュラークロニング・ア・ラボラトリーマニュアル第

2版 (Sambrook et al., 1989) に記載の条件等が挙げられる。具体的には、例えば、 $6\times\text{SSC}$ ($1\times\text{SSC}$ の組成: 0.15M NaCl 、 0.015M クエン酸ナトリウム、 $\text{pH}7.0$)、 $0.5\%\text{SDS}$ 、 $5\times$ デンハート及び 100mg/ml ニシン精子DNAを含む溶液中プローブとともに 65°C で一晩保温するという条件等が挙げられる。

【0033】

プローブは、一端を基板に固定してDNAチップとして用いることもできる。この場合、DNAチップには、一の対立遺伝子型に対応するプローブのみが固定されていても、両方の対立遺伝子型に対応するプローブが固定されていてもよい。

【0034】

遺伝子多型の検出は、制限酵素断片長多型分析法 (RFLP: Restriction fragment length polymorphism) により行うこともできる。この方法では、一塩基多型部位がいずれの遺伝子型をとるかによって制限酵素により切断されるか否かが異なってくる制限酵素で試料核酸を消化し、消化物の断片の大きさを調べることにより、該制限酵素で試料核酸が切断されたか否かを調べ、それによって試料の多型を分析する。

【0035】

遺伝子多型の検出は、増幅産物を直接配列決定することによって行ってもよい (ダイレクトシーケンシング法)。配列決定は、例えばジデオキシ法、Maxam-Gilbert法等の公知の方法により行うことができる。

【0036】

遺伝子多型の検出はまた、変性勾配ゲル電気泳動法 (DGGE: denaturing gradient gel electrophoresis)、一本鎖コンフォメーション多型解析 (SSCP: single strand conformation polymorphism)、対立遺伝子特異的PCR (allele-specific PCR)、ASO (allele-specific oligonucleotide) によるハイブリダイゼーション法、ミスマッチ部位の化学的切断 (CCM: chemical cleavage of mismatches)、HET (heteroduplex method) 法、PEX (primer extension) 法、RCA (rolling circle amplification) 法等を用いることが

できる。

【0037】

[2] 炎症性疾患診断用キット

前記のプライマー又はプローブとしてのオリゴヌクレオチドは、これを含む炎症疾患診断用キットとして提供できる、キットは、上記遺伝子多型の分析法に使用される制限酵素、ポリメラーゼ、ヌクレオシド三リン酸、標識、緩衝液等を含んでいてもよい。

【0038】

[3] galectin-2の発現状態の分析方法

本発明によればまた、前記した一塩基多型を検出することによって、galectin-2の発現状態を分析することができる。

例えば、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列の3262番目の塩基がCである場合 (galectin-2 イントロン1 3262C) は、galectin-2の発現量が低いと判断できる。これに対し、配列番号1に示すgalectin-2遺伝子のイントロン1の塩基配列の3262番目の塩基がTである場合 (galectin-2 イントロン1 3262T) である場合は、galectin-2の発現量が高いと判断できる。

【0039】

[4] 炎症性疾患の治療薬のスクリーニング方法

本発明によれば、候補物質の存在下で細胞内のgalectin-2遺伝子又はgalectin-1遺伝子の発現量を分析し、その発現量を変化させる物質を選択することによって、炎症性疾患の治療薬をスクリーニングすることができる。例えば、候補物質の存在下で細胞内のgalectin-2遺伝子又はgalectin-1遺伝子の発現量を分析し、その発現量を増大又は減少させる物質を選択することができ、特に好ましくはその発現量を増大させる物質を選択することができる。さらに本発明によれば、候補物質の存在下でリンホトキシン- α (LTA) とgalectin-2遺伝子産物又はgalectin-1遺伝子産物との結合を測定し、該結合を阻害する物質を選択することによって、炎症性疾患の治療薬をスクリーニングすることができる。

【0040】

上記スクリーニングの一例としては、細胞と候補物質とを接触させる工程、細胞内におけるgalectin-2遺伝子又はgalectin-1遺伝子の発現量を分析する工程、及び候補物質の非存在下の条件と比較して当該遺伝子の発現量を変化させる候補物質を炎症性疾患の治療薬として選択する工程により行うことができる。

【0041】

候補物質としては任意の物質を使用することができる。候補物質の種類は特に限定されず、個々の低分子合成化合物でもよいし、天然物抽出物中に存在する化合物でもよく、あるいは化合物ライブラリー、ファージディスプレイライブラリー、コンビナトリアルライブラリーでもよい。候補物質は、好ましくは低分子化合物であり、低分子化合物の化合物ライブラリーが好ましい。化合物ライブラリーの構築は当業者に公知であり、また市販の化合物ライブラリーを使用することもできる。

【0042】

[5] galectin-2の転写活性の測定方法

本発明によればまた、前記した一塩基多型を含むgalectin-2遺伝子断片を細胞に導入し、該細胞を培養し、該遺伝子の発現を分析することによってgalectin-2の転写活性を測定することができる。

本発明の好ましい態様によれば、前記galectin-2遺伝子断片の下流にリポーター遺伝子を結合させた転写ユニットを細胞に導入し、該細胞を培養し、リポーター活性を測定することによって該遺伝子の発現を分析する。

例えば、一塩基多型がプロモーター部位に存在する場合は、その一塩基多型を含む遺伝子の下流にレポーター遺伝子を挿入した系を導入した細胞を培養し、レポーター活性を測定すれば、一塩基多型による転写効率に違いを測定することができる。

【0043】

ここでリポーター遺伝子としては、ルシフェラーゼ、クロラムフェニコール、アセチルトランスフェラーゼ、ガラクトシダーゼなどの遺伝子が用いられる。

【0044】

[6] galectin-2の転写活性を阻害又は促進する物質のスクリーニング方法

本発明においては、前記した一塩基多型を含むgalectin-2遺伝子断片を細胞に導入し、galectin-2の転写活性を阻害又は促進する候補物質の存在下で該細胞を培養し、該遺伝子の発現を分析することによってgalectin-2転写活性を阻害又は促進する物質をスクリーニングすることができる。

本発明の好ましい態様によれば、前記galectin-2遺伝子断片の下流にリポーター遺伝子を結合させた転写ユニットを細胞に導入し、該細胞を培養し、リポーター活性を測定することによって該遺伝子の発現を分析する。

例えば、galectin-2の発現量が有意に高いことが認められる一塩基多型（例えば、galectin-2 イントロン1 3262T）を有する遺伝子の下流にレポーター遺伝子を挿入した系を導入した細胞を候補物質の存在下又は非存在下の両方の場合について培養し、候補物質の存在下で培養を行った場合にレポーター活性が下がれば、その候補物質はgalectin-2転写活性阻害物質として選択することができる。

【0045】

ここでリポーター遺伝子としては、上記に挙げた遺伝子が用いられる。

候補物質としては任意の物質を使用することができる。候補物質の種類は特に限定されず、個々の低分子合成化合物でもよいし、天然物抽出物中に存在する化合物でもよく、あるいは化合物ライブラリー、ファージディスプレイライブラリー、コンビナトリアルライブラリーでもよい。候補物質は、好ましくは低分子化合物であり、低分子化合物の化合物ライブラリーが好ましい。化合物ライブラリーの構築は当業者に公知であり、また市販の化合物ライブラリーを使用することもできる。

【0046】

上記のスクリーニング法により得られるgalectin-2の転写活性を阻害又は促進する物質もまた本発明の範囲内である。このようなgalectin-2の転写活性を阻害又は促進する物質は、心筋梗塞治療剤、抗炎症剤、免疫抑制剤などの各種薬剤の候補物質として有用である。

【0047】

[7] galectin-2の転写制御因子のスクリーニング方法

本発明においてはまた、前記した一塩基多型を含む遺伝子断片と galectin-2 の転写制御因子の存在が予想される試料を接触させ、上記断片と転写制御因子との結合を検出することによって、galectin-2 の転写制御因子をスクリーニングすることもできる。前記の一塩基多型を含む遺伝子断片と galectin-2 の転写制御因子の存在が予想される物質との結合の検出は、ゲルシフト法（電気泳動移動度シフト解析: electrophoretic mobility shift assay, EMSA）、DNase I フットプリント法等によって行うことができるが、ゲルシフト法が好ましい。ゲルシフト法では、タンパク質（転写制御因子）が結合すると、分子サイズが大きくなり電気泳動における DNA の移動度が低下するので、 ^{32}P で標識した遺伝子断片と転写制御因子を混ぜ、ゲル電気泳動にかける。オートラジオグラフィーで DNA の位置を見ると、因子の結合した DNA はゆっくり動くので、通常バンドよりも遅れて移動するバンドとして検出される。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されるものではない。

【0048】

【実施例】

（A）方法・材料

（1）E.coli two hybrid system

BacterioMach™ Two Hybrid System construction kit（Stratagene社製）を用いて行った。ライブラリー作製のための培養ヒト冠状動脈血管平滑筋細胞（HCASMC）は、BioWhittaker社より購入した。 1×10^7 個の細胞より FastTrack 2.0 kit（in vitrogen社）を用いて mRNA を調製し、 $5 \mu\text{g}$ の HCASMC mRNA を用い、添付プロトコルに従って cDNA ライブラリーを作製し、添付プロトコルに従って Two-hybrid スクリーニングを施行した。

【0049】

（2）リコンビナント galectin-1、-2、-3 及び LTA の作製、免疫沈降による LTA と galectin の結合確認

galectin-1、-2、-3 は、全長を pET 28 vector system（Novagen社）で組み換え体を作製し、添付プロトコルに従って大腸菌で発現、精製した。また、LTA

はpET29 system (Novagen社)により作製した。抗LTA抗体 (R&D system社) は HiTrap NHS-activated HP sepharose (Amersham社) に添付プロトコールに従って 架橋した (抗LTA抗体セファロース)。LTA-galectinの結合実験は、10ml binding buffer[10mM Tris/HCl (pH7.5), 150mM NaCl] 中に5 μ gのgalectin-1 あるいはgalectin-2あるいはgalectin-3を加え、さらに1時間攪拌した。1600 回転で10分間遠心し、上清を捨て、沈殿をwash buffer[10mM Tris/HCl (pH7 .5), 150mM NaCl, 0.1% NP-40]で3回洗浄し、50 μ lの5 \times SDS-sample buffer(125mM Tris/HCl, 4% SDS, 20% glycerol, 10% beta-mercaptoethanol, 0.04% bromophenol blue, pH6.8)で溶解しサンプルとした。

【0050】

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動後、ニトロセルロース膜に移し、抗T 7抗体 (Novagen社) を用いて、ECL法 (Amersham社) によりシグナルを検出 した。COS7細胞(Riken cell bank)を用いた強制発現系によるLTAとgalectin-2の 相互作用(結合)の確認では、pFLAG-CMV-5a vector(コスモバイオ社)にLTAを、p CMV-Myc vector (Clontech社)にgalectin-2を組み換え体として導入し、COS7細胞 にFuGene reagent(ロッシュ社)を用いてトランスフェクションした。36時間後 の細胞を回収、細胞タンパク抽出バッファ[10mM Tris/HCl, 150mM NaCl, 0.5% NP -40]によりタンパクを抽出した後、非特異的吸着を抑制するために、この抽出液に 50 μ lのprotein A sepharose (Amersham社)を加え1時間攪拌し、1600回転で 10分間遠心し、上清を免疫沈降のサンプルとした。サンプルに5 μ gの抗LTA抗体 を加え17℃で1時間攪拌後、protein A sepharose 50 μ lを加え17℃で1時 間攪拌し、1600回転で10分間遠心し、沈殿をwash buffer[10mM Tris/HCl (pH7.5), 150mM NaCl, 0.1% NP-40]で3回洗浄してサンプルとした。SDS-P AGE後、ニトロセルロース膜に移し、抗Myc-tag抗体 (SANTA CRUZ社) 、抗FLAG-tag抗体 (SIGMA社) によりシグナルを検出した。

【0051】

(3) galectin-2遺伝子内SNPsと心筋梗塞との相関解析

心筋梗塞患者とコントロール群、そのDNAの採取方法、DNAのシークエン ス法、DNAタイピング法、相関解析の統計学的手法は既報に従っている (Ozak

i K et al. Nature Genetics 32, 650-654, 2002)。galectin-1およびgalectin-2遺伝子領域のSNPsは、それぞれ16人の心筋梗塞およびコントロールからのDNAを用いたPCRダイレクトシーケンス法により同定・発見した。

【0052】

(4) ルシフェラーゼアッセイ法

galectin-2遺伝子の-873から46までのプロモーター領域をゲノムDNAを鋳型としてPCRにより増幅し、pGL3-enhancer vector(Promega社)のルシフェラーゼ上流にクローニングした後、galectin-2遺伝子の3182から3404までのintron 1 3262CあるいはTのSNPを含む領域をゲノムDNAを鋳型としてPCRにより増幅しgalectin-2 promoter-pGL3-enhancerベクターのルシフェラーゼの下流にクローニングした。これらのプラスミド2 μ g及び10ngのpRL-TKベクター(promega社;トランスフェクション効率を合わせるための内部標準ベクター)をHeLa細胞(ヒューマンサイエンス研究資源バンク、JCRB9004)にFuGene reagentを用いてトランスフェクションした。24時間後細胞を集め、ルシフェラーゼ活性を測定した。

【0053】

(B) 結果

(1) 心筋梗塞感受性遺伝子産物LTAに結合するタンパク質の同定(スクリーニング)

LTAに結合する新規タンパクをスクリーニングするためにE.coli two hybrid-systemを利用し血管平滑筋細胞由来two hybrid-libraryより、LTAの結合候補タンパク質としてgalectin-1を同定した。

【0054】

(2) LTAとgalectin-1, 2のインビトロでの結合の確認

リコンビナントgalectin-1(T7 tagをN末端側に結合)及びLTAをそれぞれ個別に大腸菌で発現、精製後、抗LTA抗体架橋セファロースとこれらを反応し、洗浄後、SDS-PAGEを行い、抗T7抗体を用いたウエスタンブロット法によりgalectin-1を検出した(図1a)。

図1aにおいて、レーン1では、galectin-1を抗LTA抗体セファロースを用

いて免疫沈降した（陰性コントロール）。レーン2では、galectin-1とLTAとをインキュベートし、複合体を抗LTA抗体セファロースを用いて免疫沈降した。レーン3では、100 ngの組換えgalectin-1を陽性コントロールとして用いた。星印は、抗LTA抗体セファロース中のイムノグロブリン（Ig）重鎖及び軽鎖に由来する非特異的バンドを示す。

【0055】

また、galectin-1と高いホモロジーを有するgalectin-2および-3についても大腸菌よりリコンビナントプロテインを作製して、同様の手法によりLTAとの結合を確認したところ、galectin-2もLTAと結合することが明らかとなった（図1b）。

【0056】

図1bでは、LTAと共沈降したGalectinを、抗T7tagモノクローナル抗体と西洋ワサビペルオキシダーゼ結合抗マウスIgGを用いたウエスタンブロット分析により検出した。レーン1では、galectin-3とLTAとをインキュベートし、抗LTA抗体セファロースを用いて免疫沈降を行った。レーン2では、galectin-2とLTAとをインキュベートし、複合体を抗LTA抗体セファロースを用いて免疫沈降した。レーン3では、galectin-2を抗LTA抗体セファロースを用いて免疫沈降した（陰性コントロール）。レーン4及び5では、100 ngのgalectin-3（レーン4）又はgalectin-2（レーン5）を陽性コントロールとして用いた。星印は、抗LTA抗体セファロース中のイムノグロブリン（Ig）重鎖及び軽鎖に由来する非特異的バンドを示す。

【0057】

さらに、galectin-2については、LTA Thr26及びLTA Asn26 (Ozaki K et al. Nature Genetics 32, 650-654, 2002) とのCOS7細胞（サル腎臓細胞株）への共強制発現系を用いた実験系により、その結合を培養細胞レベルでも確認した（図1c）。

【0058】

図1Cは、抗LTA抗体を用いたLTAとgalectin-2との共免疫沈降の結果を示す。COS7細胞にMycタグ付きgalectin-2プラスミド又はFLAGタグ付

きLTAプラスミド (Thr 26またはAsn 26) をトランスフェクションし、ライセートを調製し、プロテインAセファロースと抗LTA抗体とを使用して免疫沈降に供した。LTAと共沈したGalectin-2を、Myc (Galectin-2) 又はFLAG (LTA) -抗モノクローナル抗体-西洋ワサビペルオキシダーゼ結合体を使用したウエスタンブロット分析により検出した。レーン1及び2では、LTA 26 Thr (レーン1) 又はLTA 26 Asn (レーン2) をトランスフェクションして沈降させた (LTAの陽性コントロール)。レーン3では、galectin-2をトランスフェクションして沈降させた (galectin-2の陽性コントロール)。レーン4及びレーン5では、galectin-2とLTA 26 Thr (レーン4) 又はLTA 26 Asn (レーン5) をコトランスフェクションし、共沈降させた。

【0059】

(3) galectin-2遺伝子内一塩基多型と心筋梗塞との相関

galectin-1および-2がLTAと結合することが明らかとなり、これらの遺伝子産物の機能変化がLTAの機能変化に結びつき、心筋梗塞の感受性に関連している可能性が示唆されることから、これら遺伝子内の一塩基多型 (SNPs) を新たに同定、発見し、そのSNPsを用いて、患者、コントロールそれぞれ約2300例についてcase-control association studyを施行した。その結果、galectin-2遺伝子内intron 1 3262番目C>T新規SNPのminor homozygote (TT allele) が心筋梗塞患者で有意に少ない ($\chi^2=25.3$, $P=0.0000005$; odds ratio=1.6) ことを見出した (表1)。このことから、galectin-2 intron 1 3262のSNPが心筋梗塞にプロテクティブに働く因子と考えられ、galectin-2の機能変化が心筋梗塞に関連している可能性が示唆された。

【0060】

【表1】

Table 1 Association between MI and SNP in Galectin-2

χ^2 [P value] (Odds ratio)<95%CI>						
Genotype	MI	Control	Genotype	Allele	CC vs	TT vs
			frequency	frequency	Others	Others
Galectin-2 intron 1						
3262C>T*						
CC	1047(46.8%)	996(41.6%)	29.6	25.5	12.8	25.3
CT	987(44.2%)	1069(44.7%)	[0.00000038]	[0.00000044]	[0.00034]	[0.00000050]
TT	202(9.0%)	329(13.7%)	(1.71)	(1.24)	(1.60)	(1.60)
Total	2236(100%)	2394(100%)	<1.41-2.08> <1.10-1.39><1.33-1.93>			

* Nucleotide numbering is according to the mutation nomenclature (Dunnen J. T. and Antonarakis S. E. Hum. Mutation 15, 7-12, 2000)

【0061】

今回新たに同定したgalectin-2遺伝子の i n t r o n 1 の 3262 番目 C > T の新規 S N P の周辺の塩基配列（配列番号 3：但し、配列番号 3 において Y は C 又は T を示す）を以下に示す。

```
5' -CCCCCCCAGCTCTAGGGACGACCACACCCCCACCCAGTTCTGCCTGTCTCTCTCTGCGCC  
TTTGACTCTGTTGGGTGGGGACAAGGCTCCCGGGCCTGCACCCTCCCGCAGCTCTCAGCA  
TCCCTATTTGTCCAAGTGCACCCCTGACCCTGGACTTCCGAGTGCTTCTGCCCTGCAGCA  
GCCCCACCTCTATCCTTGGGGTTTGAGCTTTGCTGTTTCAGTCAGGCAGCCCCCAGGAG  
CTGCAAGGGGAGTGTGGGTGCTTCTCTTAGTCCAGGCCAGCTCCCTATCCTGGCCTGA  
CTGTTGCAGGGCTCGGGGTGTGGGCACAGGCTGCTGGCAGGAGGCAGGGAGCCATCTCCT  
GATGCTTGGTGTTAGA[C/T]GTGTGTGTGCGCAGGGCACACGTCTGTGAGTGTCTGTGT  
GGCGGGCACACCTGTCTTCTGTTTCTTGTGTTGAGCCCCCTTTTGGACTGTCCTCACTGGAT  
AACCTCATCTCCCAGAGATAATGGTCTTTGTTCAGTGAGAGACTGATTTTTTTTTTTTTTTT  
TTTTTTTTTTTGTGAGACGGAGTCT-3'
```

【0062】

[C/T] は、i n t r o n 1 の 3262 番目 C > T の S N P を示す。
下線を付した CTGCGCCTTTGACTCTGTT と TCTTTGTTCAGTGAGAGACTG は P C R p r i m e r を示し、下線を付した CCTATCCTGGCCTGACTGTT はシーケンスプライマーを示す。

【0063】

(4) galectin-2 遺伝子 i n t r o n 1 3262 の S N P の galectin-2 遺伝子転写活性に与える影響

i n t r o n 1 3262 の S N P の galectin-2 遺伝子転写活性に与える影響を測定するために、レポーター遺伝子アッセイ（ルシフェラーゼアッセイ）を施行した。galectin-2 の e x o n 1 の一部およびその上流約 800 b p (putative promoter region) および i n t r o n 1 3262 C あるいは T の S N P を含む約 200 b p の p G L 3 エンハンサーベクターのそれぞれルシフェラーゼ上流および下流につないだレポーターベクターを作製した。これらのレポーターベクターを H e L a 細胞にトランスフェクションし、レポーター活性を測定した

ところ、intron 1 SNP TT alleleを持つコンストラクトではCC alleleよりもレポーター活性が高く、TT alleleを持つ個体ではgalectin-2の発現量が高いと考えられた(図2)。

【0064】

【発明の効果】

本発明により、心筋梗塞等の炎症性疾患の発症進展に関与する新規な一塩基多型(SNP)が新たに同定された。本発明で同定されたSNPを利用することにより、心筋梗塞等の炎症性疾患の診断法、又は炎症性疾患の治療薬の開発法を提供することが可能になる。

【0065】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> RIKEN et al.

<120> Method for judging inflammatory diseases using single nucleotide polymorphism within galectin-2 gene

<130> A31543A

<160> 3

<210> 1

<211> 7950

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```
ctgctgcctg cccactctg ttcattcttg tctttgcctg ggtgggggct tttagggaaa 60
accattgctg tccctctctg ggcctcagtt tccccatctg tgcagcaaag aagttggaca 120
gaggtctttt tttaaaaaac agcatcttgg gccaggcgtg gtggctcctg cttgtaatcc 180
cagcactttg ggaggccgag gctggtggat catctgaggt tgggagtttg agaccagcct 240
gaccaacatg gagaaccccc gtctctacta aaaaaataca aaattggcta ggcctggtgg 300
cacatgcctg taatcccagc taatggggag gctgaggcag gagaatcact tggacctggg 360
```

aggcagaggt tatggtgagc cgagattgtg ccattgcaact ccagcctggg caacaagagt 420
gagactccat ctcaaaacaa caacaacaat acagcatcctt gctctgtcac cagggtggagt 480
gcagtgggtg caatcataac tcactacgga cttgacctcc ttggcttaaa tgatcctccc 540
acctcagcct cttgagtagc tgggaccca ggcactcact accacactgg ctaattttgt 600
ttgtttcttt tctttctctt tttttttttt tttttgagat ggagtctcgc tctgttgccc 660
aggctggagt gcagtggccc gatctcagct cactgcaacc tctgctgcct gggttcaagc 720
aattctctgg tctcagcctc ccaagtagct gggattacag gtatgtgtca ccacacctgg 780
ctaatttttt tttttttgtt gagatggagt ttctgttgcc caggctggag tgcaatggca 840
cgatctcggc tcaccacaac ttccacctcc caggttcaag cgattctcct gcctcagcct 900
cctgagtagc agggattaca ggcatgggcc accacacccg attaattttg tatttttagt 960
agagatgggg tttctccatg ttggtcaggc tggctctgaa ctctgatct cagggtgatcc 1020
acctgccttg gcctcccaaa gtgctgggat tacagggtgtg agccactgct cctggcctaa 1080
tttttgattt tttaaagtag agacagggtt tcaccatgtt ggtcaggctg atctcgaact 1140
cctgacctca ggtgatccgc ccaccttggc ctcccaaagt gctgggatta cagggtgtgag 1200
ccacccacc cagcttattt cttatttttc gtagagatga ggtctcacta tgttgctcag 1260
gctgatatca aactcctggg ttcaagggat cctcctgcct tggcctctcg aagtgtgag 1320
attacagggtg tgagccactg tgccctggcct ccattgatct ttatagagat aaaaaaaaaat 1380
ctcagcttgg gcaatatagt gagacctttt ctgctacagg tgcatgccac tacgctttgc 1440
cttaaaaaat tagtgggggt agcggcacac tcctcagcct tgggaggctg aggatcactt 1500
gagcccagga ggtcgaggct acagtgagcc gtaattgcac tactgtactc cagcctgggc 1560
aacagagtga gaccttgtct catataccca cacacaaaac ccaagtcttg gagagcaaatt 1620
tgcccaaggc cacaagctgc aaatcacaag gggttgagtg gattcccact gaggtctctg 1680
attcgttgat tctacaccag actctgccac agctttactg tgtggccttg gccaaagtcac 1740
tgaccgtctc tgagccccag tcttccttac atctgtggaa ggggatcaca ggctgcctct 1800
tctgaggatt agatgggtgta ttcatcgctt agggctgcaa taacaaatta ccaccaaatt 1860
gtgggtggct tcacacgata gacgtttgtt ctgtcttggg tttgggtgact agaaacctga 1920
aaccaagggtg ctacagggtt acgctcctgc tgaaggcgca aggggagggt tctttcttgc 1980
ctcttcagc ttctgggtggc tcctcgcatc ccttggcctt catcactcca atctctgcct 2040
ccaacttcac gtggactcct ctgtgtgtct ccgtctctgt gtctatatatt ctctcctctt 2100

atgagaacac tggctgtatt ggatttagga ccaaccctaa accagtatga cctcttaact 2160
cgattacata tgcaaaggaa ctatitttaa ataggtcaca ttgaggctgg gcgggggtggc 2220
tcacccctgt aatcccagca ctttgggagg ccgaggcagg cggatcactt gagatcagga 2280
gttcaagacc agcctggcca acatggtgaa accctgtctg tactgaaaat aaaaaaaca 2340
aaaagaagaa gaagaagaaa aaaaaattag acagatgttg tggtagggcac ccgtaatccc 2400
agctacttgg gaggctgagg caggagaatc ggttgaaccc gggaggcaga ggttgcagtg 2460
agccgagatc gagccactgt actccagcct aggtgacaga gtgagacttc atctcaaaaa 2520
aaaaaaaaa ggtcacattg acaggttcca ggtggacatg aattttcggg ggacgctatt 2580
caagtgcagg ggggatgcag gatgtgaatg tgccaggggt cctgcgtgga aggggtctatg 2640
ccctcatcac cctctgcctc tcggggagga ctgctgtggc ccacggactc tccccacctt 2700
ctctttcctg gtcactcac ctctgccttt tctttctct ctctccagct ccagaggcca 2760
tatcatcaa atcccttata cgacagataa gggaaccaag gccagaaaag gggctaagct 2820
ggccccaggc ccctctgcca attaggggca gagtcggcac tagagtctgg gcccccaact 2880
ccccacccc ccagctctag ggacgaccac accccaccc agttctgcct gtctctctct 2940
gcgcctttga ctctgttggg tggggacaag gctcccgggc ctgcaccctc ccgcagctct 3000
cagcatccct atttgtcaa gtgcaccct gaccctggac ttccgagtgc ttctgccctg 3060
cagcagcccc cacctctatc cttgggggtt gagctttgt gtttcagtca ggcagcccc 3120
aggagctgca aggggagtgt ggggtgttct cttagtccag gccagctcc cctatcctgg 3180
cctgactgtt gcagggctcg ggggtgtggc acaggctgct ggcaggaggc agggagccat 3240
ctcctgatgc ttggtgttag acgtgtgtg gcgcagggca cacgtctgtg agtgtctgtg 3300
tggcgggcac acctgtctt tgtttcttgt ttgagccct tttggactgt cctcactgga 3360
taacctatc tcccagagat aatggtcttt gtcagtgaga gactgatttt ttttttttt 3420
ttttttttt tgagacggag tctcgctctg tcgcccaggc tggagtgcag tggcgccatc 3480
ttggctcact gcaagcaccg cctcccgggt tcacgccatt ctctgcctc agcctcccga 3540
gtagctggga ctacaggcgc ctgccaccac gccgggctaa ttttttgtat ttttagtaga 3600
gacagggttt caccgtgtta gccaggatga tctcactctc ctgacctcgt gatccgcccc 3660
cctcggcctc ccaaagtgt gggattacag gtgtgagcca ccgcccctgg ccagcaagag 3720
actgatttta atcccgtctg tctggctcca aaatctggac ccaaccccgt tgtgttaagc 3780
aaagacatgg ggagttaggt gtccagcctc caaacccac tttctctaaa gcagggaggt 3840

tttgctccca ggagacaacg gaccctgtct ggagacattc ttggttgtca ccgctcaggg 3900
gaggggtgtca ctgacatcca gtgggtagag gccaggaata ctgctcaaca tcctacaaca 3960
caagagacag accccaacaa agaaatgcct gccccaaacg tccagacggc caaggctgag 4020
aagctctgggt ctgagcagcc tcctgtctga catgccgccg tcatggcccc ctgtcctggg 4080
ttaagcattg ctgcctcctc caggcgtctc ttataaaatg tactgccagg ccgggcacag 4140
tggcttacac ctgtaatccc aacactttgg gagggccgagg tgggaggatc ctttgagctc 4200
aggaggtcga ggctggcctg gacaacatag tgagacccca tctgaaaaaa aaaaaaatca 4260
gctgggcccag gtgggatgcc tgtgggtccag gctacctggg gggctgaggt gggaggattg 4320
cttgagccca agaggtcaag gctgtagtga gctctgatca tatcactgca ctctagcctg 4380
ggtgacagag caagaccttt aaaaaaaaaat gtattaccgg ctgaggcagg aggaccactt 4440
gagggtcagg agttccagag cagcctgggt aacatagcaa aaccctatct ctacaaaaat 4500
tttaaaaatt agctgggcat ggtggcacac gtctatagtc gtagctactt aggaggctga 4560
ggcaggagaa tcgtttgagc tcaggaggct atgaggctgc atgcagtgag ttataatcgt 4620
gctactgcac tccatcttgg gtgacagagc aagacctgt ctcaaaaaaa aaaaaaaaag 4680
aaagaaaaga aaaaaaatgc tgggtgtggt atctcacccc tataatcca gaactttggg 4740
aggcccagag gggaggatca cttgaggtca ggagttcgag accaacctgg ccaaagtgg 4800
gaaaccccggt ctctactaaa aatacaaaga aaattagcta gatatggtgg tgggagcctg 4860
taatctcagt gactcgggag gctgaggcag gataattgct tgaatctggg aagtggaggt 4920
tgcagtgagc caagattgca ccactgcact ccagcatggg tgacagagtg agactccatc 4980
tcaacatctc aaaaaaaaaa aaaaaagaac ttactgcctg tggaagagtt gagcaatacc 5040
taacaaccta cccctacatg tgaccaacca gcgggtcact tcctcctctg cagagaggag 5100
gcggctgcca gcgagagggc actgagggtc ctcccatggc cactgcccc ttgacttctg 5160
gcaaagtgcc ccagtccaat gagctcattc agggcatctc agatcatgct ttttctggaa 5220
ataaaaagtc agtgagcaga actcccacaa tgtaaaagtg tcctcccata agttgttcta 5280
aatctttgggt gcctgttgcg tcctggtcag accaacctc accctctgggt catagatgcg 5340
aaaactggtc ttgggtaatg agttttttt ttttttttt tttagacaga gtcttgctct 5400
gtgcctggc acaatctcgg ctactgcaa cctccacctc ctgggttcaa gcgattctct 5460
tgccctcagc tccaagtag ctgggacgac aggcattgtgc caccacaccc ggctaatttt 5520
tgtattttta atagagacag ggtttctcca tgttggccag gccagtctca aactcctgac 5580

ctcaggatgat ccacccgact cagcctccca aagtgcctggg attacaggcg tgagccaccg 5640
ctcccagccc tgggtaata gaatttgaaa cccagcttag aaatcttccc tagtaaccat 5700
cgtgaggcta gaggaggctc ctactgtaca gaaattcagg tgctgctttc ctatggaaaa 5760
taaggagcag atgaatccta acaacaagta atcaaaatga tggtcatttg ggcagaccac 5820
tgtccagaaa aaaagaaaaa atttaaaaaa gaaaattaag gctgggcttg gttcacgcct 5880
gtaatcccag cactttgggg agctgagggtg ggcagatcaa ttgaggccag gagtttgaga 5940
ccagccacac caacatggtg aaaccttgct tctactaaaa atgcaaaaat taggcatggt 6000
ggtacatgcc tgtagtccca gctactcggg aggctgaggc aggagaatcg cttgaacctg 6060
agagggtggag gttgcagtga gtcgagatcg caccgttgca ctccagcctg ggcgacaaaag 6120
caagactctg ctcaaaaaaa caaaaaaaa acaaaaaaaa gaaaaggaaa gtaaaacaat 6180
aaatgatggt ggtcctgtga tttgctgttg gtctacgtga ggccctgtgc atgggatttc 6240
acaaacatgt tcttgaatcc tctcaaaacc agcttgaagg ttggtggtgt ctccctggtg 6300
tgacagggtc tgtcatacag ctggcattca gcaacaacaa caacaaaaat agaaatggga 6360
gtctcgctat gttgcccagg ctggtctcca actcctgggc tcaagtgacc ctctgtctc 6420
agcatcctga gtagctggaa tacagggtaca cacttccaca cccaggctat caactgtttt 6480
ttaaataaat aaatcaaatt agtcaatttt acagaagggg aaagtgaggc ttggagagag 6540
actttgatgg acataggact tgcggagttt tatagattct tagtttttgt tcgtttgttt 6600
gtttttgttt ttgagacaga gtcttgctct gttgcctagg ctggagtga gtggcgtgat 6660
cttgtcttac tgcaacctct gcctcccagg cttagccgt tctcctgcct cagcctccca 6720
agtagctggg actatagatg cgtgccacca cacctggcta atttttgcat ttttagtaga 6780
gacagggtta aatgttaggc agactggtct taaactcctg acctcagggtg atctggctgc 6840
ctcggccttc caaagtgtg ggattacagg tgtgagccac tgtgcccggc cttttttttt 6900
tgtttttctt tgagatgaaa agtcactctt gtcgcccagg ctggagtga atggtacgat 6960
ctcagctcat ggcaacctcc gcttccagaa ttcaagcaat tctccgcct cagcctccca 7020
agtagctggg attacaggcg cccgccacca tgcgcagata atttatttta ttttatttta 7080
tttattatta ttattattat tattattatt atttttgaga tggagtttcg ctctgtcgcc 7140
caggctggag ggcagtgcg cgatctcacc tcaactgcaag ctccgcctcc cgggttcaca 7200
ccattctcct gcctcagcct cccgagtagc tgggactaca ggcacctgcc accacacccg 7260
gctaactttt tgtattttta gtagagatgg ggtttcacca tgtagccag gatggtctcg 7320

atctcctgac ctctgtgatcc gcccgctcg gcctcccaaa agtgttggga ttacaggtgt 7380
gagccaccgc gtccggccaa tttttttatt tttagtagag acgaggtttc accatgttgc 7440
ccaggctggt tgctaactcc tgacctcagg tgatcagccc gcctcggcct cccaaaatgc 7500
tgggattaca ggcgtgagcc cctgcacctg gccagattta gttttgggtg ggccaagatc 7560
ttgtgcctct gatacagtca ttttccatat catatttttg tttctggggt tctgctgagg 7620
gcagcgtgat ttcatactt gaacactttg cggaactggg caggaagcac tctgcccatt 7680
tcatagatgg gcaaaactgag cctccgtcct gtgcctcttc gggttggggt ggataagagc 7740
aaaacagggc agggagtggg gaagctctgg gaggccttga tcagagcgct ctggctctgc 7800
cactttccag cttagtggtc tcctgcgtcc tcacgtgggc agggggattg agacctgcag 7860
ctgggttggc atgaggtgga tgaagctgct gggcaagtgt gggattgatt ttctgtgggg 7920
actcgagtgg aatgtttctc tgttggccca 7950

<210> 2

<211> 9821

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gggagatgca ggcggggaga cacaaggtag aaggggcaaa gtcctcacct aggaccttga 60
gggagttaat gtgtaatat ctaggatata agcttgacca cgagttgaga ccctgagcac 120
aggcctccag gagccgctgg gagctgccgc caggagctgt caccatgacg gtgaggacac 180
tagccccctg ctgcctgccc cactctgttc atctttgtct ttgcctgggt gggggctttt 240
agggaaaacc attgctgtcc ctctctgggc ctacgtttcc ccatctgtgc agcaaagaag 300
ttggacagag gtcttttttt aaaaaacagc atcttgggcc aggcgtggtg gtcctgctt 360
gtaatcccag cactttggga ggccgaggct ggtggatcat ctgaggttgg gagtttgaga 420
ccagcctgac caacatggag aaaccccgct tctactaaaa aaatacaaaa ttggctaggc 480
ctggtggcac atgcctgtaa tcccagctaa tggggaggct gaggcaggag aatcacttgg 540
acctgggagg cagaggttat ggtgagccga gattgtgcca ttgcactcca gcctgggcaa 600
caagagtgag actccatctc aaaacaacaa caacaataca gcatcttgct ctgtcaccag 660
gtggagtgca gtggtggcaa tcataactca ctacggactt gacctccttg gcttaaatga 720

tcctcccacc tcagcctctt gagtagctgg gaccccaggc actcactacc acactggcta 780
atattgtttg tttcttttct ttctcttttt tttttttttt ttgagatgga gtctcgctct 840
gttgcccagg ctggagtgca gtggcccgat ctgagctcac tgcaacctct gctgcctggg 900
ttcaagcaat tctctggtct cagcctccca agtagctggg attacaggta tgtgtcacca 960
cacctggcta attttttttt tttgtttgag atggagtttc tgttgcccag gctggagtgc 1020
aatggcacga tctcggctca ccacaacttc cacctcccag gttcaagcga ttctcctgcc 1080
tcagcctcct gagtagcagg gattacaggc atgggccacc acacccgatt aattttgtat 1140
ttttagtaga gatgggggtt ctccatgttg gtcaggctgg tcttgaactc ctgatctcag 1200
gtgatccacc tgccttggcc tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc cactgctcct 1260
ggcctaattt ttgtattttt aaagtagaga cagggtttca ccatgttggg caggctgatc 1320
tcgaactcct gacctcaggt gatccgcca ccttggcctc ccaaagtgt gggattacag 1380
gtgtgagcca cccacccag cttatttctt atttttcgta gagatgaggt ctactatgt 1440
tgctcaggct gatatcaaac tcctgggttc aagggatcct cctgccttgg cctctcgaag 1500
tgctgagatt acaggtgtga gccactgtgc ctggcctcca ttgatcttta tagagataaa 1560
aaaaaatctc agcttgggca atatagttag accttttctg ctacaggtgc atgccactac 1620
gctttgcctt aaaaaattag tgggggtagc ggcacactcc tcagccttgg gaggctgagg 1680
atcacttgag cccaggaggt cgaggctaca gtgagccgta attgcactac tgtactccag 1740
cctgggcaac agagttagac cttgtctcat ataccacac acaaaacca agtcttggag 1800
agcaaattgc ccaaggccac aagctgcaaa tcacaagggg ttgagtggat tcccactgag 1860
gtctctgatt cgttgattct acaccagact ctgccacagc tttactgtgt ggccttggcc 1920
aagtcactga ccgtctctga gccccagtct tccttacatc tgtggaaggg gatcacaggc 1980
tgctcttctt gaggattaga tgggtgtattc attgcctagg gctgcaataa caaattacca 2040
ccaaattgtg ggtggcttca cacgatagac gtttgttctg tcttggtttt ggtgactaga 2100
aacctgaaac caaggtgcta cagggtctacg ctctgtctga aggcgcaagg ggagggttct 2160
ttcttgcctc ttccagcttc tgggtggctcc tcgcattcct tggcttgcac cactccaatc 2220
tctgcctcca acttcacgtg gactcctctg tgtgtctccg tctctgtgtc tatatttctc 2280
tcctcttatg agaacttg tctgtattgga tttaggacca accctaaacc agtatgacct 2340
cttaactcga ttacatatgc aaaggaacta tttttaaata ggtcacattg aggctgggcg 2400
gggtggctca cccctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggcaggcgg atcacttgag 2460

atcaggagtt caagaccagc ctggccaaca tggtgaaacc ctgtctgtac tgaaaataca 2520
aaaacaaaaa agaagaagaa gaagaaaaaa aaattagaca gatgttgtgg tgggcacccg 2580
taatcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatcggg tgaacccggg aggcagaggt 2640
tgcagtgagc cgagatcgag ccactgtact ccagcctagg tgacagagtg agacttcac 2700
tcaaaaaaaa aaaaaaaggt cacattgaca gggtccaggt ggacatgaat tttcggggga 2760
cgctattcaa gtgcaggggg gatgcaggat gtgaatgtgc caggggtcct gcgtggaagg 2820
gtctatgccc tcacaccct ctgcctctcg gggaggactg ctgtggccca cggactctcc 2880
ccaccttctc tttcttggtc atctcacctc tgccttttct ttcctctctc tccagctcca 2940
gaggccatat catccaaatc ccttatacga cagataaggg aaccaaggcc cagaaagggg 3000
ctaagctggc cccaggcccc tctgccatt aggggcagag tcggcactag agtctgggcc 3060
cccaactccc ccccccca gctctaggga cgaccacacc cccaccagt tctgcctgtc 3120
tctctctcg cctttgactc tgttgggtgg ggacaaggct cccgggcctg caccctcccg 3180
cagctctcag catccctatt tgtccaagt caccctgac cctggacttc cgagtgttc 3240
tgccctgcag cagccccac ctctatcctt ggggtttgag ctttgctgtt tcagtcaggc 3300
agccccagg agctgcaagg ggagtgtggg tgcttctctt agtccaggcc cagctcccct 3360
atcctggcct gactgttgca gggctcgggg tgtgggcaca ggctgctggc aggaggcagg 3420
gagccatctc ctgatgttg gtgttagacg tgtgtgtcg cagggcacac gtctgtgagt 3480
gtctgtgtgg cgggcacacc tgtcttctgt ttctgtttg agccccctt ggactgtcct 3540
cactggataa cctcatctcc cagagataat ggtctttgtc agtgagagac tgattttttt 3600
ttttttttt tttttttga gacggagtct cgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg 3660
cgccatcttg gctcactgca agcaccgcct cccgggttca cgccattctc ctgcctcagc 3720
ctcccagta gctgggacta caggcgctg ccaccacgcc cggctaattt ttgtatttt 3780
tagtagagac agggtttcac cgtgttagcc aggatgatct cactctctg acctcgtgat 3840
ccgccccct cggcctccca aagtgtggg attacagggtg tgagccaccg cccctggcca 3900
gcaagagact gattttaac cgtctgtct gggtccaaa tctggacca accccgttgt 3960
gttaagcaaa gacatgggga gttagggtgc cagcctcaa accccacttt ctctaaagca 4020
gggagggttt gtcccagga gacaacggac cctgtctgga gacattcttg gttgtcaccg 4080
ctcaggggag ggtgtcactg acatccagt ggtagaggcc aggaatactg ctcaacatcc 4140
tacaacaaa gagacagacc ccaacaaaga aatgcctgcc ccaaacgtcc agacggccaa 4200

ggctgagaag ctctggtctg agcagcctcc tgtctgacat gccgccgtca tggccccgtg 4260
tcctgggtta agcattgctg cctcctccag gcgtctctta taaaatgtac tgccaggccg 4320
ggcacagtgg cttacacctg taatcccaac actttgggag gccgaggtgg gaggatcctt 4380
tgagctcagg aggtcagggc tggcctggac aacatagtga gaccccatct gaaaaaaaaa 4440
aaaatcagct gggccaggtg ggatgcctgt ggtccaggct acctgggggg ctgaggtggg 4500
aggattgctt gagcccaaga ggtcaaggct gtagtgagct ctgatcatat cactgcactc 4560
tagcctgggt gacagagcaa gacctttaa aaaaaatgta ttaccggctg aggcaggagg 4620
accacttgag ggtcaggagt tccagagcag cctgggtaac atagcaaac cctatctcta 4680
caaaaatttt aaaaattagc tgggcatggt ggcacacgtc tatagtcgta gctacttagg 4740
aggctgaggc aggagaatcg tttgagctca ggaggctatg aggctgcatg cagtgagtta 4800
taatcgtgct actgcactcc atcttgggtg acagagcaag accctgtctc aaaaaaaaaa 4860
aaaaaagaaa gaaaagaaaa aaaatgctgg gtgtgggtatc tcaccctat aatcccagaa 4920
ctttgggagg cccagagggg aggatcactt gaggtcagga gttcgagacc aacctggcca 4980
aagtgtgaa acccgtctc tactaaaaat acaaagaaaa ttagctagat atggtggtgg 5040
gagcctgtaa tctcagtac tcgggaggct gaggcaggat aattgcttga atctgggaag 5100
tggaggttgc agtgagccaa gattgcacca ctgcactcca gcatgggtga cagagtgaga 5160
ctccatctca acatctcaaa aaaaaaaaaa aaagaactta ctgcctgtgg aagagttgag 5220
caatacctaa caacctacce ctacatgtga ccaaccagcg ggtcacttcc tcctctgcag 5280
agaggaggcg gctgccagcg agagggcact gagggctctc ccatggccac tgcccccttg 5340
acttctggca aagtgcccc a gtccaatgag ctcatcagg gcatctcaga tcatgctttt 5400
tctggaaata aaaagtcagt gagcagaact ccacaaatgt aaaagtgctc tcccataagt 5460
tgttctaaat ctttgggtgc tgttgcgtcc tggtcagacc aaccctcacc ctctggtcat 5520
agatgcgaaa actggtcttg ggtaatgagt ttttttttt ttttttttt agacagagtc 5580
ttgctctgtc gcctggcaca atctcggctc actgcaacct ccacctctg ggttcaagcg 5640
attctcttgc ctacgcctcc caagtagctg ggacgacagg catgtgccac cacacccggc 5700
taatttttgt atttttaata gagacagggt ttctccatgt tggccaggcc agtctcaaac 5760
tcctgacctc aggtgatcca cccgactcag cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga 5820
gccaccgtc ccagccctgg gtaatgagct ttgaaaacc agcttagaaa tcttccttag 5880
taaccatcgt gaggctagag gaggctccta ctgtacagaa attcaggtgc tgctttccta 5940

tggaaaataa ggagcagatg aatcttaaca acaagtaatc aaaatgatgg tcatttgggc 6000
agaccactgt ccagaaaaaa agaaaaaatt taaaaaagaa aattaaggct gggcttgggt 6060
cacgcctgta atcccagcac tttggggagc tgagggtggc agatcaattg aggccaggag 6120
tttgagacca gccacaccaa catggtgaaa ccttgtctct actaaaaatg caaaaattag 6180
gcatggtggt acatgcctgt agtcccagct actcgggagg ctgaggcagg agaatcgctt 6240
gaacctgaga ggtggaggtt gcagtgagtc gagatcgcac cgttgcactc cagcctgggc 6300
gacaaagcaa gactctgctc aaaaaaaca aaaaaaaaac aaaaaagaa aaggaaagta 6360
aaacaataaa tgatggtggt cctgtgattt gctgttggtc tacgtgaggc cctgtgcatg 6420
ggatttcaca aacatgttct tgaatcctct caaaaccagc ttgaaggttg gtggtgtctc 6480
cctggtgtga cagggtctgt catacagctg gcattcagca acaacaaca caaaaataga 6540
aatgggagtc tcgctatgtt gcccaggctg gtctccaact cctgggctca agtgaccctc 6600
ctgtctcagc atcctgagta gctggaatac aggtacacac ttccacaccc aggctatcaa 6660
ctgtttttta aatgaataaa tcaaättagt caattttaca gaaggggaaa gtgaggcttg 6720
gagagagact ttgatggaca taggacttgc ggagttttat agattcttag tttttgttcg 6780
tttgtttgtt tttgtttttg agacagagtc ttgctctgtt gcctaggctg gagtgcagtg 6840
gcgtgatctt gtcttactgc aacctctgcc tcccaggctt aagccgttct cctgcctcag 6900
cctcccaagt agctgggact atagatgcgt gccaccacac ctggctaatt tttgcatttt 6960
tagtagagac agggttaaat gtaggcaga ctggtcttaa actcctgacc tcaggatgatc 7020
tggctgcctc ggcccttcaa agtgctggga ttacagggtg gagccactgt gcccggcctt 7080
ttttttttgt ttttctttga gatgaaaagt cactcttgtc gccaggctg gagtgcaatg 7140
gtacgatctc agctcatggc aacctccgt tccagaattc aagcaattct cccgcctcag 7200
cctcccaagt agctgggatt acaggcgccc gccaccatgc gcagataatt tattttat 7260
tattttat 7320
tgctgcccag gctggagggc agtgacgca tctcacctca ctgcaagctc cgctcccgg 7380
gttcacacca ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc acctgccacc 7440
acaccggct aactttttgt atttttagta gagatgggggt ttcacatgt tagccaggat 7500
ggtctcgatc tcctgacctc gtgatccgcc cgctcggcc tccaaaagt gttgggatta 7560
caggtgtgag ccaccgctc cggccaattt tttat 7620
atgttgccca ggctggttgc taactcctga cctcagggtga tcagcccgcc tcggcctccc 7680

aaaatgctgg gattacaggc gtgagcccct gcacctggcc agatttagtt ttgggtgggc 7740
caagatcttg tgcctctgat acagtcattt tccatatcat atttttgttt ctggggttct 7800
gctgagggca gcgtgatttc atcacttgaa cactttgcgg aactgggcag gaagcactct 7860
gcccatttca tagatgggca aactgagcct ccgtcctgtg cctcttcggg ttgggggtgga 7920
taagagcaaa acagggcagg gagtggggaa gctctgggag gccttgatca gagcgctctg 7980
gctctgccac tttccagctt ggtggctctc tgcgtcctca cgtgggcagg gggattgaga 8040
cctgcagctg ggttggcatg aggtggatga agctgctggg caagtgtggg attgattttc 8100
tgtggggact cgagtggaat gtttctctgt tggcccaggg ggaacttag gttaagaaca 8160
tggacatgaa gccggggtca accctgaaga tcacaggcag catcgccgat ggcactgatg 8220
ggtgagcaag gtttcagggt tgggggagtc tgcaggcccg gaataggcag ggcgggtggg 8280
gcaggcaggg cagccctgtg aagtgtcag gcaagaggga cgtcaggcca atgggccctt 8340
ttcacaccc ttctccccac acccctgtct gccccactt catgtctgag gctaggtttg 8400
gggacctgca gaatttcaga gttgatgcca tatgtcttat tcttttgccc caacagccat 8460
tgaaggggca ggtggagaag cccctggaac tctgtctggc cccctgcggg gcaggtgcct 8520
ctagggaacg cccaaatccc cagagacacc accctcttta cccagcagaa tggccacagg 8580
ctggcatttc atgagcatta aaccagggca gccaccaggg gaggctgagt ggtctcgtctg 8640
gcacctctt ggtagaacc agcggcctca ccacctccgt gagtcacagt ccagcgaaag 8700
gctctctcgc ctgcagaaca tgtcagcgca tcttggaact gtgctttatc tacttttggg 8760
tagagagggg gcgggcaggt gcatgccata ggagctaagg gaaaagtac ttatttctcc 8820
tacttgggtc cctcaagttt gtcaaaatgt gtgataccct tggctctgaga ctcccaaag 8880
aagacacccc atgaccaga atgccccact ttcaggaacc ctgcaggtct agcccaggct 8940
cctgtagtga tcttgccaag aagtcataca acccgggtg cacaccata gtgacaggga 9000
gctcaccacc ttaggttggc tgctgggtggc taaatttaat aggtcttcag atatctaaga 9060
gatagcattt ctctctccca ggagagccac cccaattcc cgaagctgtc actatcagtt 9120
acccttctct caacagcgtg atccctgtc caaatggaat gtgctaccac agtgctaagt 9180
ctgagcaggt tgttacctc cttgttttaa ggcacagatc tcaactaaca caagctttga 9240
ttcttcagc ttgtgggtcaa ccaaggctc ccaaccaag ctgctttatc caggcctgag 9300
ccctgaacct cacctgtac ccttctcct gcagctttgt aattaatctg ggccagggga 9360
cagacaagct gaacctgcat ttcaaccctc gcttcagcga atccaccatt gtctgcaact 9420

cattggacgg cagcaactgg gggcaagaac aacgggaaga tcacctgtgc ttcagcccag 9480
ggtcagaggt caaggtgagg tcaaaggggg aaagggcact ggggtgatgt caaggggagg 9540
gcccagatgg aagagagcct ggcctggaca caggtgctgg ccttgtttga gccatcaggc 9600
actgccctgg cccatttcca gggcctcctg cctccttgac accctccctc cccacagttc 9660
acagtgacct ttgagagtga caaattcaag gtgaagctgc cagatgggca cgagctgact 9720
tttcccaaca ggctgggtca cagccacctg agctacctga gcgtaagggg cgggttcaac 9780
atgtcctctt tcaagttaaa agaataaaaag acttccagcc g 9821

<210> 3

<211> 558

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ccccccagc tctagggacg accacacccc caccagttc tgcctgtctc tctctgcgcc 60
tttgactctg ttgggtgggg acaaggctcc cgggcctgca ccctcccgca gctctcagca 120
tccctatttg tccaagtga cccctgaccc tggacttccg agtgcttctg ccctgcagca 180
gccccacct ctatccttgg ggtttgagct ttgctgtttc agtcaggcag cccccaggag 240
ctgcaagggg agtgtgggtg cttctcttag tccaggccca gctcccctat cctggcctga 300
ctgttgagg gctcgggggtg tgggcacagg ctgctggcag gaggcaggga gccatctcct 360
gatgcttggt gttagaygtg tgtgtgcgca gggcacacgt ctgtgagtgt ctgtgtggcg 420
ggcacacctg tcttctgttt cttgtttgag ccccttttgg actgtcctca ctggataacc 480
tcctctcca gagataatgg tctttgtcag tgagagactg attttttttt tttttttttt 540
ttttttgaga cggagtct 558

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、LTA と galectin-1 及び -2 とのインビトロでの結合を確認した実験の結果を示す。

【図 2】

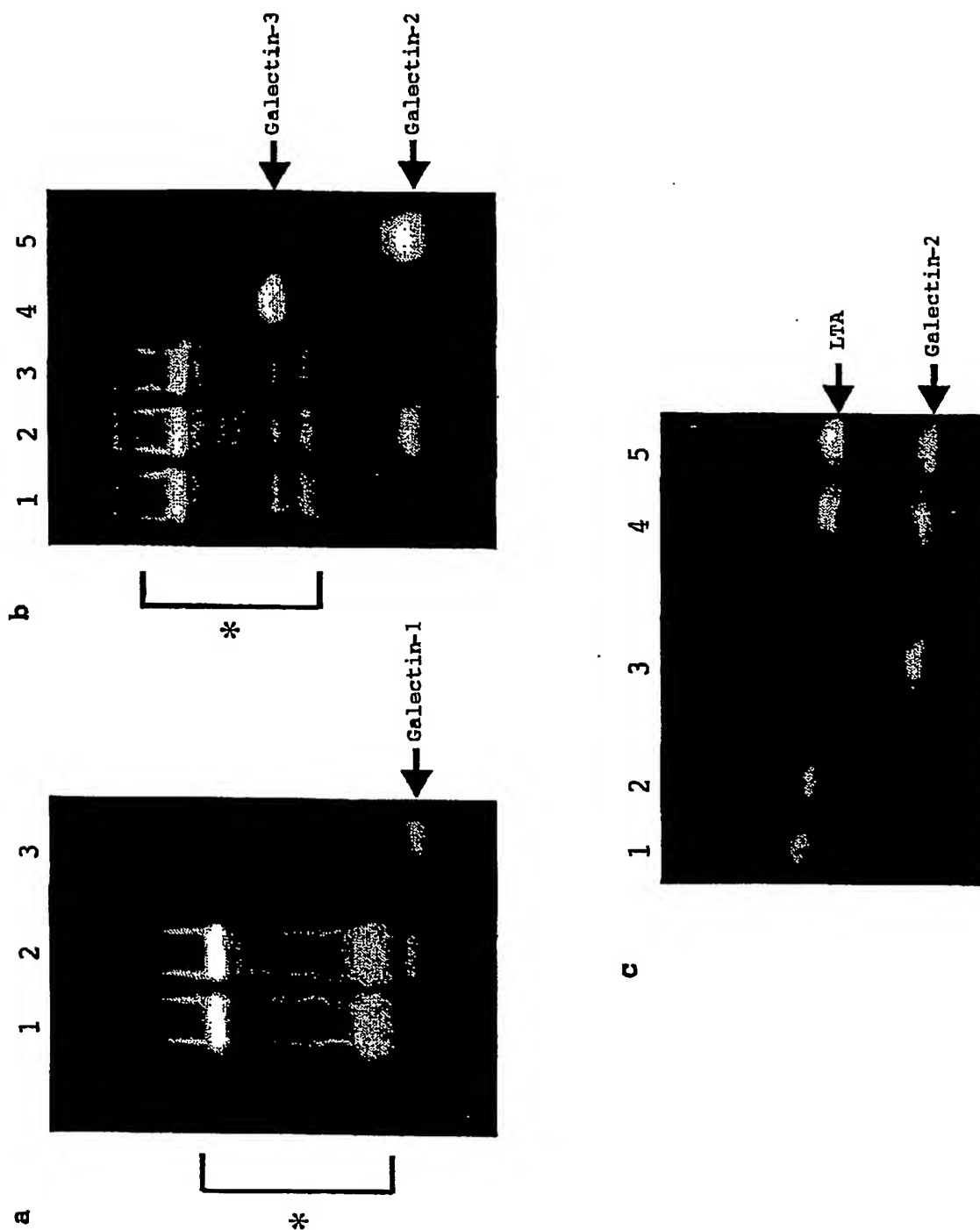
図 2 は、galectin-2 遺伝子のイントロン 1 の 3262 C>T の SNP が転写活

性に与える影響を調べた結果を示す。

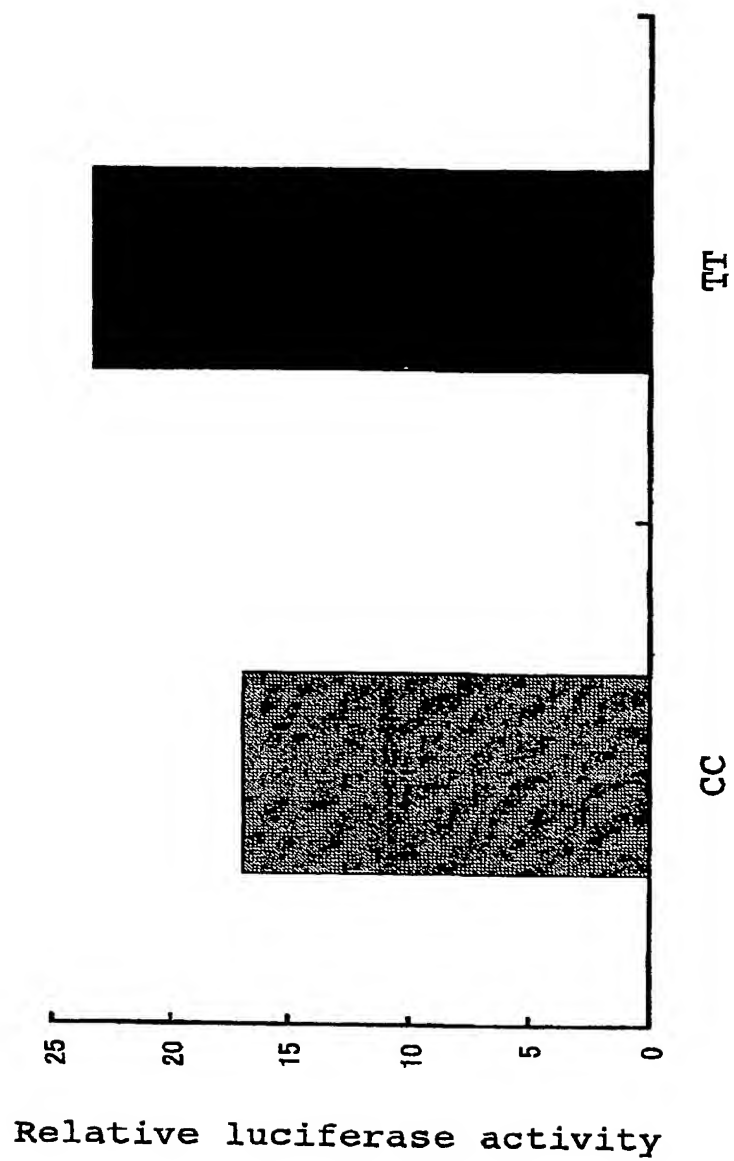
【書類名】

図面

【図1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 心筋梗塞等の炎症性疾患の発症進展に関与する新規な一塩基多型（SNP）を同定すること。

【解決手段】 galectin-2遺伝子に存在する少なくとも一種の遺伝子多型を検出することを含む、炎症性疾患の判定方法。

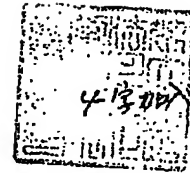
【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届（一般承継）
【提出日】 平成15年12月 1日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003-207698
【承継人】
 【識別番号】 503359821
 【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号
 【氏名又は名称】 独立行政法人理化学研究所
【承継人代理人】
 【識別番号】 100075812
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 吉武 賢次
【提出物件の目録】
 【物件名】 権利の承継を証明する書面 1
 【援用の表示】 平成15年11月20日提出の特許第1575167号外98件
 にかかる一般承継による特許権の移転登録申請書
 【物件名】 登記簿謄本 1
 【援用の表示】 平成15年11月20日提出の特許第1575167号外98件
 にかかる一般承継による特許権の移転登録申請書
 【物件名】 委任状 1

【物件名】

委任状

【添付書類】 ①



委 任 状

私は、

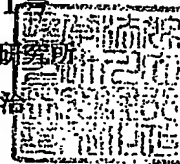
識別番号 100075812 弁理士 吉 武 賢 次 氏
を代理人と定めて下記事項を委任する。

1. 別紙目録に記載の特許出願に関する出願人名義変更届をする件
954件
2. 上記各項の手続を処理するため復代理人を選任及び解任する件

以 上

平成 / 5 年 / 1 月 / 3 日

住所又は居所 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
氏名又は名称 独立行政法人 理化学研究所
代 表 者 理事長 野 依 良 治



目録(1)

- | | |
|--------------------------------|-------------------|
| 1. 特願昭63-235737 | 51. 特願平07-327372 |
| 2. 特願平05-044143 | 52. 特願平08-000652 |
| 3. 特願平05-127257 | 53. 特願平08-026368 |
| 4. 特願平05-127258 | 54. 特願平08-030850 |
| 5. 特願平05-213675 | 55. 特願平08-041279 |
| 6. 特願平05-306164 | 56. 特願平08-045903 |
| 7. 特願平05-328611 | 57. 特願平08-051604 |
| 8. 特願平05-336746 | 58. 特願平08-065715 |
| 9. 特願平06-035100 | 59. 特願平08-070071 |
| 10. 特願平06-061792 | 60. 特願平08-105667 |
| 11. 特願平06-061793 | 61. 特願平08-107784 |
| 12. 特願平06-069150 | 62. 特願平08-116473 |
| 13. 特願平06-097098 | 63. 特願平08-123475 |
| 14. 特願平06-111624 | 64. 特願平08-127005 |
| 15. 特願平06-121100 | 65. 特願平08-131746 |
| 16. 特願平06-145908 | 66. 特願平08-132846 |
| 17. 特願平06-158670 | 67. 特願平08-132854 |
| 18. 特願平06-158671 | 68. 特願平08-142676 |
| 19. 特願平06-165751 | 69. 特願平08-158078 |
| 20. 特願平06-165752 | 70. 特願平08-167401 |
| 21. 特願平06-181857 | 71. 特願平08-196331 |
| 22. 特願平06-235742 | 72. 特願平08-197050 |
| 23. 特願平06-238603 | 73. 特願平08-197051 |
| 24. 特願平06-244764 | 74. 特願平08-211948 |
| 25. 特願平06-248486 | 75. 特願平08-216506 |
| 26. 特願平06-252942 | 76. 特願平08-216508 |
| 27. 特願平06-268723 | 77. 特願平08-222352 |
| 28. 特願平06-293933 | 78. 特願平08-231066 |
| 29. 特願平06-301372 | 79. 特願平08-233442 |
| 30. 特願平06-323795 | 80. 特願平08-236685 |
| 31. 特願平06-324490 | 81. 特願平08-251410 |
| 32. 特願平06-507966 (不刊2002-1242) | 82. 特願平08-262051 |
| 33. 特願平07-007185 | 83. 特願平08-302896 |
| 34. 特願平07-069255 | 84. 特願平08-308335 |
| 35. 特願平07-082880 | 85. 特願平08-308336 |
| 36. 特願平07-083142 | 86. 特願平08-311467 |
| 37. 特願平07-117933 | 87. 特願平08-315093 |
| 38. 特願平07-133487 | 88. 特願平08-317622 |
| 39. 特願平07-205141 | 89. 特願平08-320241 |
| 40. 特願平07-214659 | 90. 特願平08-506395 |
| 41. 特願平07-217276 | 91. 特願平09-002295 |
| 42. 特願平07-236185 | 92. 特願平09-010602 |
| 43. 特願平07-240684 | 93. 特願平09-019968 |
| 44. 特願平07-249244 | 94. 特願平09-019969 |
| 45. 特願平07-259922 | 95. 特願平09-019971 |
| 46. 特願平07-282716 | 96. 特願平09-024890 |
| 47. 特願平07-302793 | 97. 特願平09-028982 |
| 48. 特願平07-306004 | 98. 特願平09-046824 |
| 49. 特願平07-311711 | 99. 特願平09-049254 |
| 50. 特願平07-311715 | 100. 特願平09-053478 |

目録(2)

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 101. 特願平09-054595 | 151. 特願平10-045434 |
| 102. 特願平09-056654 | 152. 特願平10-049499 |
| 103. 特願平09-057342 | 153. 特願平10-049867 |
| 104. 特願平09-058774 | 154. 特願平10-051489 |
| 105. 特願平09-067611 | 155. 特願平10-051490 |
| 106. 特願平09-074394 | 156. 特願平10-051491 |
| 107. 特願平09-080480 | 157. 特願平10-051492 |
| 108. 特願平09-082985 | 158. 特願平10-051493 |
| 109. 特願平09-091523 | 159. 特願平10-060740 |
| 110. 特願平09-091591 | 160. 特願平10-060741 |
| 111. 特願平09-091694 | 161. 特願平10-061895 |
| 112. 特願平09-096988 | 162. 特願平10-076139 |
| 113. 特願平09-099061 | 163. 特願平10-085207 |
| 114. 特願平09-099109 | 164. 特願平10-085208 |
| 115. 特願平09-104093 | 165. 特願平10-103083 |
| 116. 特願平09-119730 | 166. 特願平10-103115 |
| 117. 特願平09-129068 | 167. 特願平10-103671 |
| 118. 特願平09-134525 | 168. 特願平10-104093 |
| 119. 特願平09-147964 | 169. 特願平10-113493 |
| 120. 特願平09-155364 | 170. 特願平10-116378 |
| 121. 特願平09-159983 | 171. 特願平10-121456 |
| 122. 特願平09-163630 | 172. 特願平10-127520 |
| 123. 特願平09-163631 | 173. 特願平10-136198 |
| 124. 特願平09-171924 | 174. 特願平10-149603 |
| 125. 特願平09-175896 | 175. 特願平10-150494 |
| 126. 特願平09-180423 | 176. 特願平10-151245 |
| 127. 特願平09-189436 | 177. 特願平10-155838 |
| 128. 特願平09-198201 | 178. 特願平10-155841 |
| 129. 特願平09-208866 | 179. 特願平10-156104 |
| 130. 特願平09-221067 | 180. 特願平10-156108 |
| 131. 特願平09-228345 | 181. 特願平10-198313 |
| 132. 特願平09-230870 | 182. 特願平10-200280 |
| 133. 特願平09-253740 | 183. 特願平10-217132 |
| 134. 特願平09-256795 | 184. 特願平10-217180 |
| 135. 特願平09-271782 | 185. 特願平10-222837 |
| 136. 特願平09-291995 | 186. 特願平10-227939 |
| 137. 特願平09-297084 | 187. 特願平10-229591 |
| 138. 特願平09-307627 | 188. 特願平10-232520 |
| 139. 特願平09-308597 | 189. 特願平10-232590 |
| 140. 特願平09-309848 | 190. 特願平10-236009 |
| 141. 特願平09-327140 | 191. 特願平10-237485 |
| 142. 特願平09-327609 | 192. 特願平10-238144 |
| 143. 特願平09-328742 | 193. 特願平10-245293 |
| 144. 特願平09-360327 | 194. 特願平10-250598 |
| 145. 特願平10-002030 | 195. 特願平10-250611 |
| 146. 特願平10-010471 | 196. 特願平10-252128 |
| 147. 特願平10-014152 | 197. 特願平10-260347 |
| 148. 特願平10-015690 | 198. 特願平10-260416 |
| 149. 特願平10-024892 | 199. 特願平10-268791 |
| 150. 特願平10-043335 | 200. 特願平10-269859 |

目 録 (3)

- | | |
|--------------------|---------------------|
| 201. 特願平 10-272529 | 251. 特願平 11-136137 |
| 202. 特願平 10-280351 | 252. 特願平 11-135482 |
| 203. 特願平 10-308533 | 253. 特願平 11-143429 |
| 204. 特願平 10-309765 | 254. 特願平 11-144005 |
| 205. 特願平 10-311673 | 255. 特願平 11-147097 |
| 206. 特願平 10-311674 | 256. 特願平 11-151099 |
| 207. 特願平 10-311675 | 257. 特願平 11-166247 |
| 208. 特願平 10-314856 | 258. 特願平 11-173839 |
| 209. 特願平 10-315751 | 259. 特願平 11-179278 |
| 210. 特願平 10-338896 | 260. 特願平 11-186052 |
| 211. 特願平 10-338897 | 261. 特願平 11-193235 |
| 212. 特願平 10-338898 | 262. 特願平 11-224269 |
| 213. 特願平 10-338899 | 263. 特願平 11-225060 |
| 214. 特願平 10-352428 | 264. 特願平 11-225832 |
| 215. 特願平 10-354665 | 265. 特願平 11-225839 |
| 216. 特願平 10-363297 | 266. 特願平 11-226176 |
| 217. 特願平 10-363329 | 267. 特願平 11-234800 |
| 218. 特願平 10-506788 | 268. 特願平 11-240325 |
| 219. 特願平 10-532832 | 269. 特願平 11-240910 |
| 220. 特願平 10-535583 | 270. 特願平 11-241737 |
| 221. 特願平 11-008183 | 271. 特願平 11-242438 |
| 222. 特願平 11-013380 | 272. 特願平 11-242490 |
| 223. 特願平 11-015178 | 273. 特願平 11-253851 |
| 224. 特願平 11-031724 | 274. 特願平 11-260947 |
| 225. 特願平 11-035776 | 275. 特願平 11-277759 |
| 226. 特願平 11-046372 | 276. 特願平 11-278976 |
| 227. 特願平 11-055835 | 277. 特願平 11-279324 |
| 228. 特願平 11-055867 | 278. 特願平 11-281632 |
| 229. 特願平 11-055930 | 279. 特願平 11-303976 |
| 230. 特願平 11-056957 | 280. 特願平 11-309616 |
| 231. 特願平 11-057381 | 281. 特願平 11-315036 |
| 232. 特願平 11-057749 | 282. 特願平 11-321282 |
| 233. 特願平 11-058103 | 283. 特願平 11-336079 |
| 234. 特願平 11-061079 | 284. 特願平 11-346467 |
| 235. 特願平 11-061080 | 285. 特願平 11-354563 |
| 236. 特願平 11-064193 | 286. 特願平 11-360274 |
| 237. 特願平 11-064372 | 287. 特願平 11-365899 |
| 238. 特願平 11-064506 | 288. 特願平 11-373483 |
| 239. 特願平 11-065136 | 289. 特願平 11-510791 |
| 240. 特願平 11-074385 | 290. 特願平 11-515324 |
| 241. 特願平 11-081225 | 291. 特願 2000-001783 |
| 242. 特願平 11-090383 | 292. 特願 2000-005221 |
| 243. 特願平 11-091875 | 293. 特願 2000-009363 |
| 244. 特願平 11-103231 | 294. 特願 2000-010516 |
| 245. 特願平 11-104509 | 295. 特願 2000-011147 |
| 246. 特願平 11-106920 | 296. 特願 2000-011623 |
| 247. 特願平 11-124187 | 297. 特願 2000-016518 |
| 248. 特願平 11-130771 | 298. 特願 2000-016622 |
| 249. 特願平 11-130814 | 299. 特願 2000-017112 |
| 250. 特願平 11-130815 | 300. 特願 2000-018612 |

目 録 (4)

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 301. 特願 2000-019195 | 351. 特願 2000-141763 |
| 302. 特願 2000-019528 | 352. 特願 2000-148843 |
| 303. 特願 2000-020067 | 353. 特願 2000-152455 |
| 304. 特願 2000-030321 | 354. 特願 2000-152469 |
| 305. 特願 2000-034109 | 355. 特願 2000-154484 |
| 306. 特願 2000-039082 | 356. 特願 2000-161895 |
| 307. 特願 2000-040355 | 357. 特願 2000-163122 |
| 308. 特願 2000-041927 | 358. 特願 2000-164584 |
| 309. 特願 2000-041929 | 359. 特願 2000-179723 |
| 310. 特願 2000-045318 | 360. 特願 2000-181281 |
| 311. 特願 2000-045855 | 361. 特願 2000-184259 |
| 312. 特願 2000-051488 | 362. 特願 2000-184295 |
| 313. 特願 2000-051650 | 363. 特願 2000-191007 |
| 314. 特願 2000-052040 | 364. 特願 2000-191265 |
| 315. 特願 2000-053707 | 365. 特願 2000-192332 |
| 316. 特願 2000-054949 | 366. 特願 2000-193817 |
| 317. 特願 2000-056093 | 367. 特願 2000-195384 |
| 318. 特願 2000-056879 | 368. 特願 2000-196991 |
| 319. 特願 2000-057564 | 369. 特願 2000-197022 |
| 320. 特願 2000-057565 | 370. 特願 2000-202801 |
| 321. 特願 2000-057566 | 371. 特願 2000-216457 |
| 322. 特願 2000-058133 | 372. 特願 2000-223714 |
| 323. 特願 2000-058282 | 373. 特願 2000-224970 |
| 324. 特願 2000-062316 | 374. 特願 2000-225486 |
| 325. 特願 2000-064142 | 375. 特願 2000-225864 |
| 326. 特願 2000-064209 | 376. 特願 2000-225978 |
| 327. 特願 2000-071119 | 377. 特願 2000-226361 |
| 328. 特願 2000-076122 | 378. 特願 2000-229191 |
| 329. 特願 2000-085874 | 379. 特願 2000-230551 |
| 330. 特願 2000-089078 | 380. 特願 2000-237165 |
| 331. 特願 2000-092693 | 381. 特願 2000-237166 |
| 332. 特願 2000-100395 | 382. 特願 2000-237533 |
| 333. 特願 2000-105139 | 383. 特願 2000-246309 |
| 334. 特願 2000-105917 | 384. 特願 2000-248331 |
| 335. 特願 2000-107180 | 385. 特願 2000-249232 |
| 336. 特願 2000-108409 | 386. 特願 2000-256149 |
| 337. 特願 2000-109638 | 387. 特願 2000-257080 |
| 338. 特願 2000-109954 | 388. 特願 2000-257083 |
| 339. 特願 2000-118361 | 389. 特願 2000-260030 |
| 340. 特願 2000-120874 | 390. 特願 2000-261233 |
| 341. 特願 2000-123634 | 391. 特願 2000-264743 |
| 342. 特願 2000-128431 | 392. 特願 2000-265344 |
| 343. 特願 2000-131049 | 393. 特願 2000-278502 |
| 344. 特願 2000-131050 | 394. 特願 2000-279557 |
| 345. 特願 2000-131745 | 395. 特願 2000-292422 |
| 346. 特願 2000-134427 | 396. 特願 2000-292832 |
| 347. 特願 2000-136551 | 397. 特願 2000-299812 |
| 348. 特願 2000-136572 | 398. 特願 2000-307464 |
| 349. 特願 2000-138977 | 399. 特願 2000-308248 |
| 350. 特願 2000-141566 | 400. 特願 2000-309581 |

目録(5)

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 401. 特願 2000-319775 | 451. 特願 2001-071435 |
| 402. 特願 2000-322056 | 452. 特願 2001-072650 |
| 403. 特願 2000-333311 | 453. 特願 2001-072668 |
| 404. 特願 2000-334686 | 454. 特願 2001-072963 |
| 405. 特願 2000-334969 | 455. 特願 2001-073028 |
| 406. 特願 2000-343912 | 456. 特願 2001-074964 |
| 407. 特願 2000-347398 | 457. 特願 2001-074965 |
| 408. 特願 2000-347865 | 458. 特願 2001-077257 |
| 409. 特願 2000-358121 | 459. 特願 2001-078671 |
| 410. 特願 2000-368566 | 460. 特願 2001-084173 |
| 411. 特願 2000-374626 | 461. 特願 2001-089541 |
| 412. 特願 2000-375090 | 462. 特願 2001-091911 |
| 413. 特願 2000-378421 | 463. 特願 2001-092337 |
| 414. 特願 2000-378942 | 464. 特願 2001-116171 |
| 415. 特願 2000-378950 | 465. 特願 2001-124294 |
| 416. 特願 2000-384771 | 466. 特願 2001-124452 |
| 417. 特願 2000-387016 | 467. 特願 2001-127575 |
| 418. 特願 2000-394815 | 468. 特願 2001-127576 |
| 419. 特願 2000-396445 | 469. 特願 2001-135357 |
| 420. 特願 2000-399940 | 470. 特願 2001-137087 |
| 421. 特願 2000-400336 | 471. 特願 2001-138103 |
| 422. 特願 2000-401110 | 472. 特願 2001-142683 |
| 423. 特願 2000-401245 | 473. 特願 2001-147081 |
| 424. 特願 2000-401258 | 474. 特願 2001-152364 |
| 425. 特願 2000-503838 | 475. 特願 2001-152379 |
| 426. 特願 2000-571733 | 476. 特願 2001-153447 |
| 427. 特願 2000-571943 | 477. 特願 2001-155572 |
| 428. 特願 2000-602588 | 478. 特願 2001-163740 |
| 429. 特願 2000-602900 | 479. 特願 2001-164819 |
| 430. 特願 2000-618709 | 480. 特願 2001-164997 |
| 431. 特願 2001-003476 | 481. 特願 2001-165133 |
| 432. 特願 2001-005615 | 482. 特願 2001-167910 |
| 433. 特願 2001-007979 | 483. 特願 2001-168784 |
| 434. 特願 2001-016626 | 484. 特願 2001-171705 |
| 435. 特願 2001-025030 | 485. 特願 2001-173331 |
| 436. 特願 2001-037141 | 486. 特願 2001-174421 |
| 437. 特願 2001-037147 | 487. 特願 2001-174553 |
| 438. 特願 2001-042501 | 488. 特願 2001-175898 |
| 439. 特願 2001-044933 | 489. 特願 2001-178169 |
| 440. 特願 2001-047762 | 490. 特願 2001-179858 |
| 441. 特願 2001-050645 | 491. 特願 2001-180652 |
| 442. 特願 2001-053550 | 492. 特願 2001-180554 |
| 443. 特願 2001-054717 | 493. 特願 2001-187735 |
| 444. 特願 2001-059115 | 494. 特願 2001-197185 |
| 445. 特願 2001-059892 | 495. 特願 2001-197897 |
| 446. 特願 2001-060848 | 496. 特願 2001-200854 |
| 447. 特願 2001-062703 | 497. 特願 2001-201356 |
| 448. 特願 2001-065799 | 498. 特願 2001-202971 |
| 449. 特願 2001-065917 | 499. 特願 2001-203089 |
| 450. 特願 2001-068285 | 500. 特願 2001-206505 |

目録(6)

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 501. 特願2001-206522 | 551. 特願2001-325367 |
| 502. 特願2001-206523 | 552. 特願2001-326872 |
| 503. 特願2001-209305 | 553. 特願2001-327853 |
| 504. 特願2001-212947 | 554. 特願2001-329023 |
| 505. 特願2001-216505 | 555. 特願2001-332168 |
| 506. 特願2001-220219 | 556. 特願2001-337467 |
| 507. 特願2001-226176 | 557. 特願2001-339396 |
| 508. 特願2001-228287 | 558. 特願2001-339593 |
| 509. 特願2001-228374 | 559. 特願2001-346035 |
| 510. 特願2001-235412 | 560. 特願2001-347316 |
| 511. 特願2001-235747 | 561. 特願2001-347637 |
| 512. 特願2001-238951 | 562. 特願2001-349614 |
| 513. 特願2001-241023 | 563. 特願2001-351730 |
| 514. 特願2001-243930 | 564. 特願2001-352189 |
| 515. 特願2001-246642 | 565. 特願2001-353038 |
| 516. 特願2001-249976 | 566. 特願2001-358446 |
| 517. 特願2001-254377 | 567. 特願2001-358581 |
| 518. 特願2001-254378 | 568. 特願2001-359710 |
| 519. 特願2001-255589 | 569. 特願2001-374928 |
| 520. 特願2001-256576 | 570. 特願2001-376591 |
| 521. 特願2001-257188 | 571. 特願2001-378757 |
| 522. 特願2001-261158 | 572. 特願2001-380473 |
| 523. 特願2001-266004 | 573. 特願2001-382537 |
| 524. 特願2001-266069 | 574. 特願2001-382539 |
| 525. 特願2001-266454 | 575. 特願2001-382599 |
| 526. 特願2001-267194 | 576. 特願2001-385258 |
| 527. 特願2001-267379 | 577. 特願2001-385512 |
| 528. 特願2001-267863 | 578. 特願2001-385513 |
| 529. 特願2001-272977 | 579. 特願2001-385538 |
| 530. 特願2001-273964 | 580. 特願2001-388116 |
| 531. 特願2001-276053 | 581. 特願2001-390122 |
| 532. 特願2001-279406 | 582. 特願2001-392087 |
| 533. 特願2001-280319 | 583. 特願2001-392088 |
| 534. 特願2001-285145 | 584. 特願2001-395196 |
| 535. 特願2001-291059 | 585. 特願2001-396120 |
| 536. 特願2001-292223 | 586. 特願2001-397762 |
| 537. 特願2001-292224 | 587. 特願2001-397998 |
| 538. 特願2001-293000 | 588. 特願2001-401139 |
| 539. 特願2001-293054 | 589. 特願2001-515803 |
| 540. 特願2001-293936 | 590. 特願2001-523852 |
| 541. 特願2001-294013 | 591. 特願2001-557672 |
| 542. 特願2001-298140 | 592. 特願2002-000993 |
| 543. 特願2001-298402 | 593. 特願2002-005746 |
| 544. 特願2001-307340 | 594. 特願2002-010344 |
| 545. 特願2001-309501 | 595. 特願2002-011558 |
| 546. 特願2001-309508 | 596. 特願2002-019752 |
| 547. 特願2001-309984 | 597. 特願2002-020329 |
| 548. 特願2001-310554 | 598. 特願2002-022499 |
| 549. 特願2001-313430 | 599. 特願2002-028046 |
| 550. 特願2001-319360 | 600. 特願2002-028109 |

目録(7)

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 601. 特願2002-040151 | 651. 特願2002-162157 |
| 602. 特願2002-042829 | 652. 特願2002-162211 |
| 603. 特願2002-044340 | 653. 特願2002-162365 |
| 604. 特願2002-044640 | 654. 特願2002-167759 |
| 605. 特願2002-046188 | 655. 特願2002-170068 |
| 606. 特願2002-047799 | 656. 特願2002-170902 |
| 607. 特願2002-053190 | 657. 特願2002-176435 |
| 608. 特願2002-053575 | 658. 特願2002-176583 |
| 609. 特願2002-055272 | 659. 特願2002-183722 |
| 610. 特願2002-057253 | 660. 特願2002-185966 |
| 611. 特願2002-057565 | 661. 特願2002-187362 |
| 612. 特願2002-057935 | 662. 特願2002-187957 |
| 613. 特願2002-057963 | 663. 特願2002-188281 |
| 614. 特願2002-066249 | 664. 特願2002-189265 |
| 615. 特願2002-070624 | 665. 特願2002-194627 |
| 616. 特願2002-070987 | 666. 特願2002-197812 |
| 617. 特願2002-071924 | 667. 特願2002-201443 |
| 618. 特願2002-074902 | 668. 特願2002-201575 |
| 619. 特願2002-078164 | 669. 特願2002-202118 |
| 620. 特願2002-081467 | 670. 特願2002-205814 |
| 621. 特願2002-081502 | 671. 特願2002-205825 |
| 622. 特願2002-083081 | 672. 特願2002-217714 |
| 623. 特願2002-084139 | 673. 特願2002-221188 |
| 624. 特願2002-085017 | 674. 特願2002-225469 |
| 625. 特願2002-087342 | 675. 特願2002-225724 |
| 626. 特願2002-094681 | 676. 特願2002-226859 |
| 627. 特願2002-095132 | 677. 特願2002-227286 |
| 628. 特願2002-095389 | 678. 特願2002-229686 |
| 629. 特願2002-100431 | 679. 特願2002-230562 |
| 630. 特願2002-106561 | 680. 特願2002-235294 |
| 631. 特願2002-119320 | 681. 特願2002-235737 |
| 632. 特願2002-120371 | 682. 特願2002-236838 |
| 633. 特願2002-123347 | 683. 特願2002-237058 |
| 634. 特願2002-128854 | 684. 特願2002-237092 |
| 635. 特願2002-133717 | 685. 特願2002-248946 |
| 636. 特願2002-133749 | 686. 特願2002-253322 |
| 637. 特願2002-134313 | 687. 特願2002-253689 |
| 638. 特願2002-141187 | 688. 特願2002-253697 |
| 639. 特願2002-141438 | 689. 特願2002-254096 |
| 640. 特願2002-142260 | 690. 特願2002-257924 |
| 641. 特願2002-149471 | 691. 特願2002-260788 |
| 642. 特願2002-149931 | 692. 特願2002-261499 |
| 643. 特願2002-150541 | 693. 特願2002-264968 |
| 644. 特願2002-154688 | 694. 特願2002-267114 |
| 645. 特願2002-154695 | 695. 特願2002-268987 |
| 646. 特願2002-154823 | 696. 特願2002-270917 |
| 647. 特願2002-158237 | 697. 特願2002-271375 |
| 648. 特願2002-158352 | 698. 特願2002-271473 |
| 649. 特願2002-160277 | 699. 特願2002-273996 |
| 650. 特願2002-162148 | 700. 特願2002-274469 |

目録(8)

701.	特願2002-276051	751.	特願2003-012738
702.	特願2002-282746	752.	特願2003-012774
703.	特願2002-286487	753.	特願2003-015968
704.	特願2002-289209	754.	特願2003-016044
705.	特願2002-295332	755.	特願2003-016940
706.	特願2002-296911	756.	特願2003-017397
707.	特願2002-299429	757.	特願2003-021499
708.	特願2002-301875	758.	特願2003-024347
709.	特願2002-303838	759.	特願2003-024620
710.	特願2002-312131	760.	特願2003-025277
711.	特願2002-320102	761.	特願2003-027647
712.	特願2002-320704	762.	特願2003-027648
713.	特願2002-325909	763.	特願2003-031882
714.	特願2002-325920	764.	特願2003-032932
715.	特願2002-332232	765.	特願2003-038206
716.	特願2002-339344	766.	特願2003-040642
717.	特願2002-339392	767.	特願2003-043961
718.	特願2002-339541	768.	特願2003-050153
719.	特願2002-339551	769.	特願2003-050446
720.	特願2002-341195	770.	特願2003-052520
721.	特願2002-343807	771.	特願2003-052602
722.	特願2002-344279	772.	特願2003-052613
723.	特願2002-345597	773.	特願2003-052877
724.	特願2002-347401	774.	特願2003-053023
725.	特願2002-348760	775.	特願2003-054182
726.	特願2002-349042	776.	特願2003-054798
727.	特願2002-354594	777.	特願2003-054799
728.	特願2002-357768	778.	特願2003-054846
729.	特願2002-357900	779.	特願2003-054847
730.	特願2002-358019	780.	特願2003-054848
731.	特願2002-358967	781.	特願2003-054849
732.	特願2002-360972	782.	特願2003-055452
733.	特願2002-360975	783.	特願2003-056628
734.	特願2002-368112	784.	特願2003-061426
735.	特願2002-376555	785.	特願2003-063532
736.	特願2002-376774	786.	特願2003-065013
737.	特願2002-376831	787.	特願2003-071028
738.	特願2002-379214	788.	特願2003-072979
739.	特願2002-380624	789.	特願2003-074168
740.	特願2002-381888	790.	特願2003-076107
741.	特願2002-382170	791.	特願2003-078999
742.	特願2002-383870	792.	特願2003-079598
743.	特願2002-521644	793.	特願2003-079613
744.	特願2002-532458	794.	特願2003-082466
745.	特願2002-546564	795.	特願2003-083318
746.	特願2002-548185	796.	特願2003-083433
747.	特願2002-570743	797.	特願2003-083480
748.	特願2003-003450	798.	特願2003-085193
749.	特願2003-012550	799.	特願2003-089026
750.	特願2003-012694	800.	特願2003-090331

目録(9)

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 801. 特願 2003-091446 | 851. 特願 2003-127135 |
| 802. 特願 2003-092654 | 852. 特願 2003-127150 |
| 803. 特願 2003-093642 | 853. 特願 2003-128818 |
| 804. 特願 2003-094272 | 854. 特願 2003-128897 |
| 805. 特願 2003-094719 | 855. 特願 2003-129347 |
| 806. 特願 2003-095770 | 856. 特願 2003-131313 |
| 807. 特願 2003-095884 | 857. 特願 2003-132280 |
| 808. 特願 2003-095885 | 858. 特願 2003-132605 |
| 809. 特願 2003-095886 | 859. 特願 2003-132606 |
| 810. 特願 2003-095904 | 860. 特願 2003-135591 |
| 811. 特願 2003-097283 | 861. 特願 2003-136445 |
| 812. 特願 2003-097327 | 862. 特願 2003-139397 |
| 813. 特願 2003-101917 | 863. 特願 2003-140684 |
| 814. 特願 2003-104928 | 864. 特願 2003-142303 |
| 815. 特願 2003-105362 | 865. 特願 2003-143932 |
| 816. 特願 2003-107267 | 866. 特願 2003-145221 |
| 817. 特願 2003-107268 | 867. 特願 2003-145390 |
| 818. 特願 2003-107647 | 868. 特願 2003-147820 |
| 819. 特願 2003-107885 | 869. 特願 2003-150690 |
| 820. 特願 2003-109575 | 870. 特願 2003-153014 |
| 821. 特願 2003-115750 | 871. 特願 2003-153015 |
| 822. 特願 2003-115793 | 872. 特願 2003-153016 |
| 823. 特願 2003-115847 | 873. 特願 2003-153985 |
| 824. 特願 2003-115888 | 874. 特願 2003-154009 |
| 825. 特願 2003-116232 | 875. 特願 2003-154841 |
| 826. 特願 2003-116895 | 876. 特願 2003-155397 |
| 827. 特願 2003-118161 | 877. 特願 2003-155407 |
| 828. 特願 2003-118186 | 878. 特願 2003-158017 |
| 829. 特願 2003-119749 | 879. 特願 2003-161005 |
| 830. 特願 2003-119930 | 880. 特願 2003-164126 |
| 831. 特願 2003-120934 | 881. 特願 2003-170051 |
| 832. 特願 2003-121233 | 882. 特願 2003-170324 |
| 833. 特願 2003-121261 | 883. 特願 2003-170325 |
| 834. 特願 2003-121273 | 884. 特願 2003-170326 |
| 835. 特願 2003-121780 | 885. 特願 2003-170327 |
| 836. 特願 2003-122245 | 886. 特願 2003-170328 |
| 837. 特願 2003-123984 | 887. 特願 2003-170329 |
| 838. 特願 2003-124654 | 888. 特願 2003-170330 |
| 839. 特願 2003-124655 | 889. 特願 2003-170573 |
| 840. 特願 2003-124826 | 890. 特願 2003-171576 |
| 841. 特願 2003-124829 | 891. 特願 2003-171619 |
| 842. 特願 2003-124833 | 892. 特願 2003-172898 |
| 843. 特願 2003-124835 | 893. 特願 2003-175819 |
| 844. 特願 2003-125388 | 894. 特願 2003-177298 |
| 845. 特願 2003-125403 | 895. 特願 2003-180198 |
| 846. 特願 2003-125405 | 896. 特願 2003-182958 |
| 847. 特願 2003-127090 | 897. 特願 2003-192763 |
| 848. 特願 2003-127093 | 898. 特願 2003-192775 |
| 849. 特願 2003-127109 | 899. 特願 2003-194837 |
| 850. 特願 2003-127130 | 900. 特願 2003-197229 |

目 録 (10)

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 901. 特願 2003-198340 | 951. 特願 2003-338191 |
| 902. 特願 2003-204075 | 952. 特願 2003-339542 |
| 903. 特願 2003-205349 | 953. 特願 2003-340181 |
| 904. 特願 2003-205710 | 954. 特願 2003-342519 |
| 905. 特願 2003-206546 | |
| 906. 特願 2003-207698 | |
| 907. 特願 2003-207771 | |
| 908. 特願 2003-207772 | |
| 909. 特願 2003-207850 | |
| 910. 特願 2003-270049 | |
| 911. 特願 2003-271473 | |
| 912. 特願 2003-272421 | |
| 913. 特願 2003-275055 | |
| 914. 特願 2003-277958 | |
| 915. 特願 2003-279130 | |
| 916. 特願 2003-283972 | |
| 917. 特願 2003-284055 | |
| 918. 特願 2003-286640 | |
| 919. 特願 2003-289138 | |
| 920. 特願 2003-293912 | |
| 921. 特願 2003-296474 | |
| 922. 特願 2003-298558 | |
| 923. 特願 2003-299424 | |
| 924. 特願 2003-303979 | |
| 925. 特願 2003-304452 | |
| 926. 特願 2003-304453 | |
| 927. 特願 2003-305689 | |
| 928. 特願 2003-305844 | |
| 929. 特願 2003-306137 | |
| 930. 特願 2003-307564 | |
| 931. 特願 2003-313014 | |
| 932. 特願 2003-315355 | |
| 933. 特願 2003-318801 | |
| 934. 特願 2003-321497 | |
| 935. 特願 2003-322948 | |
| 936. 特願 2003-324974 | |
| 937. 特願 2003-326510 | |
| 938. 特願 2003-327645 | |
| 939. 特願 2003-327907 | |
| 940. 特願 2003-328600 | |
| 941. 特願 2003-328840 | |
| 942. 特願 2003-330418 | |
| 943. 特願 2003-330569 | |
| 944. 特願 2003-331848 | |
| 945. 特願 2003-332756 | |
| 946. 特願 2003-333798 | |
| 947. 特願 2003-333932 | |
| 948. 特願 2003-334036 | |
| 949. 特願 2003-334083 | |
| 950. 特願 2003-336365 | |

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-207698
受付番号	20308550899
書類名	出願人名義変更届（一般承継）
担当官	土井 恵子 4264
作成日	平成16年 3月15日

<認定情報・付加情報>

【提出された物件の記事】

【提出物件名】	委任状（代理権を証明する書面）	1
---------	-----------------	---

特願 2 0 0 3 - 2 0 7 6 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 6 7 9 2]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
氏 名	理化学研究所

特願 2 0 0 3 - 2 0 7 6 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 2 2 8 8 2 6 3]

1. 変更年月日	2 0 0 2 年 8 月 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都目黒区三田 1 - 5 - 6 - 8 0 1
氏 名	田中 敏博

特願 2 0 0 3 - 2 0 7 6 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 2 2 8 8 1 7 1]

1. 変更年月日	2 0 0 2 年 8 月 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都目黒区八雲 3 - 2 9 - 1 3 - 2 号
氏 名	大西 洋三

特願 2 0 0 3 - 2 0 7 6 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 2 2 8 8 1 8 2]

1. 変更年月日	2 0 0 2 年 8 月 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都渋谷区恵比寿 3 - 3 6 - 1 3 - 3 0 7
氏 名	尾崎 浩一

特願 2 0 0 3 - 2 0 7 6 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 1 0 0 2 4 8 2]

1. 変更年月日	2 0 0 0 年 1 2 月 2 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県川崎市中原区田尻町 2 1
氏 名	飯田 有俊

特願 2003-207698

出願人履歴情報

識別番号

[502288193]

1. 変更年月日

2002年 8月 8日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府吹田市山田丘2-2 大阪大学大学院病態情報内科学

氏 名

堀 正二

特願 2 0 0 3 - 2 0 7 6 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 3 5 9 8 2 1]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号

氏 名

独立行政法人理化学研究所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.